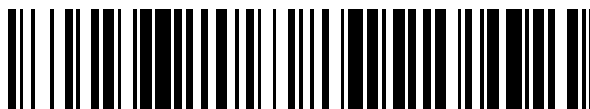


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 030**

51 Int. Cl.:

C07D 241/42	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
C07D 241/44	(2006.01) C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) C07D 471/08	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01) C07D 487/08	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) C07D 498/04	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01) A61K 31/498	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01) A61P 11/02	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 11/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2011** **PCT/US2011/065716**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12087861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011** **E 11851281 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2661428**

54 Título: **Quinoxalinas y aza-quinoxalinas como moduladores del receptor CRTH₂**

30 Prioridad:

23.12.2010 US 201061426886 P

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

02.10.2017

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

BOYCE, CHRISTOPHER W.;
DEGRADO, SYLVIA JOANNA;
CHEN, XIAO;
QIN, JUN;
MAZZOLA, ROBERT D., JR.;
YU, YOUNONG;
MCCORMIC, KEVIN D.;
PALANI, ANANDAN;
XIAO, DONG;
ASLANIAN, ROBERT GEORGE;
WU, JIE;
RAO, ASHWIN UMESH;
SILIPHAIVANH, PHIENG;
METHOD, JOE LEE;
ZHANG, HONGJUN;
KELLEY, ELIZABETH HELEN;
BROWN, WILLIAM COLBY;
JIANG, QIN;
GAUJAN, JOLICIA POLIVINA;

ES 2 635 030 T3

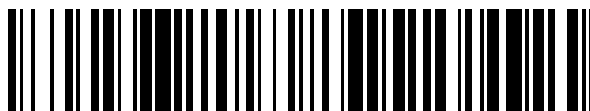
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 030**

72 Inventor/es:

LEYHANE, ANDREW J.;
BIJU, PURAKKATTLE JOHNY;
DHONDI, PAWAN K.;
DONG, LI;
FEVRIER, SALEM;
HUANG, XIANHAI y
VACCARO, HENRY M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 635 030 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

Quinoxalinas y aza-quinoxalinas como moduladores del receptor CRTH₂

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertas quinoxalinas y aza-quinoxalinas de la Fórmula (I) (también denominadas en el presente documento como los "compuestos de la Fórmula (I)"), composiciones que comprenden tales compuestos, y desvela métodos para usar tales compuestos para tratar una enfermedad inflamatoria u otro trastorno
10 mediado por la molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células T-ayudantes de tipo 2 (CRTH₂).

Antecedentes de la invención

15 La prostaglandina D₂ (PGD₂) pertenece a una clase de mediadores químicos que las células sintetizan en respuesta a los estímulos, tales como daño tisular local o estímulos hormonales, o por rutas de activación celular. Las células sintetizan PGD₂ a partir de ácido araquidónico por ciclooxigenasa y otras sintasas específicas en la ruta.

20 Tras la estimulación, los mastocitos liberan PGD₂ en cantidades importantes y esta liberación juega un papel importante en la etiología de la enfermedad respiratoria, tal como asma y congestión. La PGD₂ logra este efecto uniéndose a cualquiera de los dos receptores acoplados a la proteína G, que son el receptor D-prostanoide (DP) y el receptor CRTH₂. Las células TH-2, eosinófilos y basófilos expresan el receptor CRTH₂, que media el efecto quimioatrayente de la PGD₂.

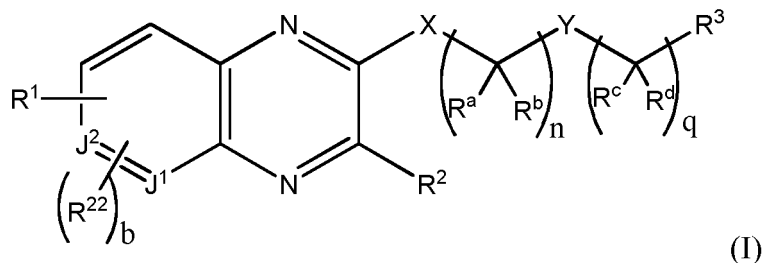
25 Los estudios científicos apoyan un papel claro para PGD₂ en una respuesta inflamatoria alérgica. La PGD₂ se encuentra en altos niveles en el lavado broncoalveolar de los asmáticos. La inhalación de PGD₂ aumenta la inflamación eosinofílica y linfocítica de las vías respiratorias en modelos animales alérgicos. La evidencia obtenida estudiando ratones knockout CRTH₂ demuestra que PGD₂ logra esta mejora mediante la unión al receptor CRTH₂. Por lo tanto, se espera que los antagonistas del receptor CRTH₂ reduzcan la respuesta inflamatoria alérgica causada
30 por PGD₂, y estos compuestos serían útiles en el tratamiento o prevención de trastornos alérgicos/inmunes.

Los fármacos actuales de elección para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias crónicas, tales como asma o EPOC, son glucocorticoides sintéticos; ejemplos de estos compuestos actualmente indicados para tratar estos trastornos incluyen fluticasona y mometasona. La dificultad con el tratamiento de
35 pacientes con esta clase de compuestos es que los compuestos poseen una serie de efectos secundarios sistémicos; Estos incluyen supresión suprarrenal, alteración del metabolismo óseo y la supresión del crecimiento en los niños. Estos efectos secundarios limitan la dosis que se puede administrar diariamente al paciente. Aunque existe una clase no esteroide de terapéuticos que inhiben la broncoconstricción (antagonistas CysLT₁), esta clase de compuestos tiene una eficacia limitada en el logro de los puntos finales de reducción de la inflamación y mejora de la
40 función pulmonar en comparación con los glucocorticoides. Por lo tanto, una terapéutica que combina la eficacia de los glucocorticoides inhalados sin los efectos secundarios sería ventajosa.

Sumario de la invención

45 La invención se muestra en las reivindicaciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J¹ y J² son independientemente C(H), C(R¹), C(R²²), o N en donde se aplican las siguientes condiciones:

- 55 (i) no más de uno de J¹ y J² es N,
(ii) no más de uno de J¹ y J² es C(R²²); y
(iii) solo un R¹ se sustituye en el anillo ilustrado que contiene J¹ y J²;

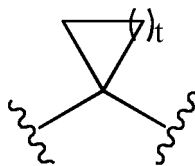
R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}),
- (ii) -S(O)₂-N(R^{6a})(R^{6b}),
- (iii) -C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
- (iv) -N(H)-C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
- (v) -C(O)-O-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}) y
- (vi) -N(H)-S(O)₂-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c});

R^{6a} y R^{6b} son independientemente:

- a. H,
- b. alquilo C₁-C₆,
- c. alqueno C₃-C₆,
- d. alquino C₃-C₆,
- e. -O-(alquilo C₁-C₃),
- f. -Q-R^{AH}, en donde R^{AH} es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R⁸ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -O-(fluoroalquilo C₁-C₃), hidroxilo, fenilo y -CN; Q se selecciona entre el grupo que consiste en un

- (a) un enlace;
- (b) alqueno C₁-C₆, en donde dicho alqueno C₁-C₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 flúor, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, o fluoroalquilo C₁-C₃; y
- (c)



en donde t es 1, 2, 3 o 4;

g. -Q-R^{HC}, en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O, S, S(O) y S(O)₂, en donde dicho heterociclilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno o de piridilo; o
- (ii) cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho cicloalquilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno o de piridilo;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R¹² seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -O-(fluoroalquilo C₁-C₃), hidroxilo, -CN y -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃), o en donde cuando dos restos R¹² están sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R¹² sustituidos geminalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman -C(O)-;

h. o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H}, en donde R^{6H} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (i) un heterociclilo de 4 a 9 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo, cicloalquilo C₃-C₆, o un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N;
- (ii) un heterociclenilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclenilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo; y
- (iii) un anillo aza o diazabicycloheterocicloalquilo de 6 a 8 miembros;

en donde R^{6H} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos R⁹, en donde cada resto R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₃, flúor, hidroxilo, -CN, -(alqueno C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), o R⁹ es -Z-R^{CY} en donde

Z es

- (i) un enlace,

- (ii) -C(O)-,
- (iii) -C(=N-OH)-,
- (iv) -S(O)₂-,
- (v) alquileo C₁-C₃, en donde dicho alquileo C₁-C₃ de Z está opcionalmente sustituido con 1 a 2 flúor o alquilo C₁-C₃;
- (vi) -O-;
- (vii) -O-(alquileo C₁-C₃)-; o
- (viii) -C(O)-O-CH₂-

R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo
- (ii) heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; o
- (iii) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{CY} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R¹⁰; cada resto R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₃, halo, hidroxilo, alcoxi C₁C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -(alquileo C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -CN, piridilo o ciclopropilo o, en donde cuando dos restos R¹⁰ están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

u, opcionalmente, en donde dos restos R⁹ están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H}, los dos restos R⁹, junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC}, en donde R^{YC} es

- (i) un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde dicho cicloalquilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo o piridilo; o
- (ii) heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R¹¹; cada resto R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₃, halo, hidroxilo, alcoxi C₁C₃, -(alquileo C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), fenilo o piridilo, o, en donde cuando dos restos R¹¹ están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-; R^{7a} y R^{7b} son independientemente

- a) H,
- b) alquilo C₁-C₆,
- c) R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman R^{PC}, en donde R^{PC} es

- (i) cicloalquilo C₃-C₇, o
- (ii) fenilo, en donde dicho fenilo de R^{PC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^{7c} es

- a) H, o
- b) está ausente, cuando R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos forman fenilo;

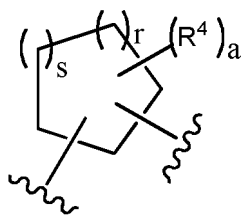
R²² es halo, alquilo C₁C₃, o fluoroalquilo C₁-C₃;

b es 0 o 1;

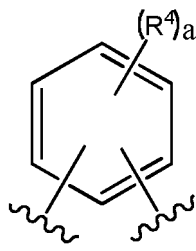
X es un enlace, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o N(H);

Y se selecciona entre el grupo que consiste en

- (i) un enlace, (ii)



(iii)



5

(iv) -O-, (v) -S-, (vi) -S(O)- y (vii) -S(O)₂-;
en donde

10

a es 0, 1, 2, o 3;
r es 0, 1, o 2;
s es 0, 1, o 2;
cada vez que aparece R⁴ es independientemente halo, alquilo C₁C₆, o fluoroalquilo C₁-C₆;

15

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente H, flúor, hidroxilo, alquilo C₁C₆, fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;
R² se selecciona entre el grupo que consiste en:

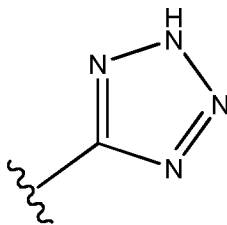
20

- (i) fenilo;
- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;
- (iii) heterociclenilo de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S; y
- (iv) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;

25

en donde R² está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, fluoroalquilo C₁-C₃, alquilo C₁C₃, alcoxi C₁C₃, -CN, -OCF₃, -C(O)-(alquilo C₁-C₃), y -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃);
R³ es -C(O)OH,

30



35

o -N(H)-SO₂-R^e,
en donde R^e es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁C₆, y fenilo;
n es 1, 2, 3, 4, o 5; y
q es 0, 1, o 2.

40

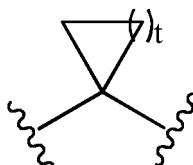
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$,
 (ii) $-S(O)_2-N(R^{6a})(R^{6b})$,
 (iii) $-C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$,
 (iv) $-N(H)-C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$,
 (v) $-C(O)-O-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$ y
 (vi) $-N(H)-S(O)_2-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$;
 R^{6a} y R^{6b} son independientemente:

- a. H,
- b. alquilo C_1-C_6 ,
- c. alquenilo C_3-C_6 ,
- d. alquinilo C_3-C_6 ,
- e. $-O-(alquilo\ C_1-C_3)$,
- f. $-Q-R^{AH}$, en donde R^{AH} es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R^8 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , $-O-(fluoroalquilo\ C_1-C_3)$, hidroxilo, fenilo y $-CN$;
- Q se selecciona entre el grupo que consiste en un

- (a) un enlace;
- (b) alquilenilo C_1-C_6 , en donde dicho alquilenilo C_1-C_6 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 flúor, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , o fluoroalquilo C_1-C_3 ; y
- (c)



en donde t es 1, 2, 3 o 4;

g. $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O, en donde dicho heterociclilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno; o
- (ii) cicloalquilo C_5-C_7 , en donde dicho cicloalquilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , $-O-(fluoroalquilo\ C_1-C_3)$, hidroxilo y $-CN$, o en donde cuando dos restos R^{12} están sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R^{12} sustituidos geminalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman $-C(O)-$;

h. o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (i) un heterociclilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo; y
- (ii) un heterociclenilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclenilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{6H} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos R^9 , en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , flúor, hidroxilo, $-CN$, $-(alquilenilo\ C_1-C_3)-(alcoxi\ C_1-C_3)$, o R^9 es $-Z-R^{CY}$ en donde

Z es

- (i) un enlace,
- (ii) $-C(O)-$,
- (iii) $-C(=N-OH)-$,
- (iv) $-S(O)_2-$, o
- (v) alquilenilo C_1-C_3 , en donde dicho alquilenilo C_1-C_3 de Z está opcionalmente sustituido con 1 a 2

flúor o alquilo C₁-C₃;

R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo
- (ii) heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; o
- (iii) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{CY} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R¹⁰;
cada resto R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-C₃, halo, hidroxilo, alcoxi C₁C₃, -(alquileo C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), -CN o piridilo, o, en donde cuando dos restos R¹⁰ están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

u, opcionalmente, en donde dos restos R⁹ están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H}, los dos restos R⁹, junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC}, en donde R^{YC} es

- (i) un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde dicho cicloalquilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo; o
- (ii) heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R¹¹;
cada resto R¹¹ es independientemente alquilo C₁-C₃, halo, hidroxilo, alcoxi C₁C₃, -(alquileo C₁-C₃)-(alcoxi C₁-C₃), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₃), -C(O)-(alquilo C₁-C₃), fenilo o piridilo, o, en donde cuando dos restos R¹¹ están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

R^{7a} y R^{7b} son independientemente

- a) H,
- b) alquilo C₁-C₆,
- c) R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman R^{PC}, en donde R^{PC} es

- (i) cicloalquilo C₃-C₇, o
- (ii) fenilo, en donde dicho fenilo de R^{PC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^{7c} es

- a) H, o
- b) está ausente, cuando R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos forman fenilo;

J¹, J², Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R², R³, R²², b, n y q son como se especifican en la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Los términos usados en el presente documento tienen su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición de los mismos. Sin perjuicio de ello y salvo indicación en contrario, las siguientes definiciones se aplican a toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden usarse de forma intercambiable para describir la misma estructura. Si se hace referencia a un compuesto químico utilizando una estructura química y un nombre químico, y existe una ambigüedad entre la estructura y el nombre, la estructura predomina. Estas definiciones se aplican independientemente de si se usa un término por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a las porciones "alquilo" de "hidroxialquilo", "fluoroalquilo", "-O-alquilo", etc.

Como se usa en el presente documento, y a lo largo de toda esta divulgación, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tiene los siguientes significados:

Un "paciente" es un mamífero humano o no humano. Un paciente puede ser un ser humano. Un paciente puede ser un chimpancé.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto de Fórmula (I) y/o un agente terapéutico adicional, o una composición del mismo que es eficaz para producir el efecto terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado cuando se administra a un paciente que sufre de dolor o de una enfermedad o trastorno inflamatorio. En las terapias de combinación de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a cada agente individual o a la
10 combinación como un todo, en donde las cantidades de todos los agentes administrados son conjuntamente eficaces, pero en donde el agente componente de la combinación puede no estar presente individualmente en una cantidad eficaz.

15 El término "prevención", como se usa en el presente documento con respecto al dolor o una enfermedad o trastorno inflamatorio, se refiere a la reducción de la probabilidad de dolor o una enfermedad inflamatoria o trastorno.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado con un enlace. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquilo
20 contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En diferentes realizaciones, un grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆) o de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃). Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neopentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo y neohexilo. En una realización, un grupo alquilo es lineal. En otra realización, un grupo alquilo es ramificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo está sin
25 sustituir.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado con un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilenilo incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-. En una realización, un grupo alquilenilo tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquilenilo es ramificado. En otra realización, un grupo alquilenilo es lineal. En una
30 realización, un grupo alquilenilo es -CH₂-. El término "alquilenilo C₁-C₃" se refiere a un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquilenilo está sin sustituir.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado con un enlace. Un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquenilo contiene de aproximadamente 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo. La expresión "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquenilo está sin sustituir.

El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquenilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado con un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenileno incluyen -CH₂CH=CH-, -CH₂CH=CHCH₂- y -CH(CH₃)CH=CH-. En una realización, un grupo alquenileno tiene de 3 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquenileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquenileno es lineal. La expresión "alquenileno C₃-C₆" se refiere a un grupo alquenileno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa,
45 un grupo alquenileno está sin sustituir.

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono carbono y que tiene uno de sus átomos de hidrógeno reemplazado con un enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado y contener de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. En una realización, un grupo alquinilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquinilo está sin sustituir.

El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquinilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado con un enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinileno incluyen -CH₂C≡C-, -CH₂C≡CCH₂- y -CH(CH₃)C≡C-. En una realización, un grupo alquinileno tiene de 3 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo alquinileno es ramificado. En otra realización, un grupo alquinileno es lineal. La expresión "alquinileno C₃-C₆" se refiere a un grupo alquinileno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo alquinileno está sin
60 sustituir.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde un grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi. Un grupo alcoxi se une a través de su átomo de oxígeno.

- 5 El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. En una realización, un grupo arilo contiene de aproximadamente 6 a 10 átomos de carbono (arilo C₆-C₁₀). En otra realización un grupo arilo es fenilo. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento a continuación. En una
10 realización, un grupo arilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo cicloalquilo o cicloalcanoilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. A menos que se indique otra cosa, un grupo arilo está sin sustituir.

- 15 Los términos "aza o diazabicicloheterocicloalquilo" se refieren a sistemas cíclicos saturados o monosaturados que tienen un primer anillo que es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo de nitrógeno con el resto de los átomos del anillo que son átomos de carbono y un segundo anillo formado a partir de un puente alquileno que tiene 1 o 2 átomos de carbono unidos a dos átomos de carbono del anillo no adyacentes del primer anillo. En una realización, un aza- o diazabicicloheterocicloalquilo es un grupo seleccionado entre 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano y 2,5-diazabiciclo[2.2.2]octano, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano y 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-
20 eno.

El término "carbamilo", como se usa en el presente documento, se refiere al resto -C(O)NH₂ en donde el punto de unión es a través del átomo de carbono del carbonilo.

- 25 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo mono- o multicíclico, no aromático que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. En una realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a 10 átomos de carbono en el anillo. En otra realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra
30 realización, un cicloalquilo contiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos incluyen 1-decalinilo, norbornilo y adamantilo. La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo cicloalquilo está sin sustituir.

- 35 El término "halo", como se usa en el presente documento, significa -F, -Cl, -Br o -I. En una realización, un grupo halo es -F o -Cl. En otra realización, un grupo halo es -F.

- El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por un flúor.
40 En una realización, un grupo fluoroalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otra realización, un grupo fluoroalquilo está sustituido con 1 a 3 átomos de F. Los ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo incluyen -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃. La expresión "fluoroalquilo C₁-C₃" se refiere a un grupo fluoroalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

- 45 El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado con un resto hidroxilo. En una realización, un grupo hidroxialquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH y -CH₂CH(CH₃)CH₂OH y -CH(CH₃)CH₂OH. La expresión "hidroxialquilo C₁-C₃" se refiere a un grupo hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.
50

- El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, N o S y los átomos restantes en el anillo son átomos de carbono. En una realización, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo. En otra realización,
55 un grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heteroarilo es bicíclico. Un grupo heteroarilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo, y cualquier átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. El término "heteroarilo" también incluye un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo de benceno. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. En una realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo
60 de 5 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros. En otra realización, un grupo heteroarilo comprende un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros condensado con un anillo de benceno. A

menos que se indique otra cosa, un grupo heteroarilo está sin sustituir.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos en el anillo, en donde de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S o N, y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. Un grupo heterociclilo puede unirse mediante un átomo de carbono en el anillo o un átomo de nitrógeno en el anillo. En una realización, un grupo heterociclilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterociclilo es monocíclico tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. En otra realización, un grupo heterociclilo es bicíclico y tiene de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 átomos en el anillo. Aún en otra realización, un grupo heterociclilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos en el anillo. En una realización, un grupo heterociclilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterociclilo es bicíclico. El término "heterociclilo" también incluye un grupo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, que está condensado con un anillo arilo (por ejemplo, benceno) o heteroarilo. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos incluyen oxetanilo, piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, delta-lactama, delta-lactona y similares.

En una realización, un grupo heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros. En otra realización, un grupo heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 5 miembros. En otra realización, un grupo heterociclilo es un heterociclilo monocíclico de 6 miembros. La expresión "heterociclilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un grupo heterociclilo monocíclico que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo heterociclilo está sin sustituir.

"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos no aromáticos, mono o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. En realizaciones específicas del sistema de anillo, de 1 a 4 de los átomos en el anillo son independientemente O, S o N, y el resto de los átomos en el anillo son átomos de carbono. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre está presente como un átomo del anillo. A menos que se indique otra cosa, un grupo heterociclenilo está sin sustituir. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares."

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en los átomos de los designados están sustituidos por una selección del grupo indicado, siempre que no se excedan las valencias normales de los átomos bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando cualquier sustituyente o variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o el compuesto de Fórmula (I), su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición, a menos que se indique lo contrario.

La expresión "en forma purificada", como se usa en el presente documento, se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se aísla de un proceso sintético (por ejemplo, de una mezcla de reacción), una fuente natural o una combinación de los mismos. La expresión "en forma purificada" también se refiere al estado físico de un compuesto después de que el compuesto se obtenga a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en el presente documento o son bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con pureza suficiente para ser caracterizados por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o son bien conocidas por los expertos en la materia.

También debe observarse que cualquier carbono, así como heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y tablas en el presente documento la presente se aumen que tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes

farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como sin solvatar. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica varios grados de unión iónica y covalente, incluyendo el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvato en fase de disolución como solvatos aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen, etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula disolvente es H₂O.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I) así como sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautómeras, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales y solvatos de los compuestos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se ha definido por la IUPAC 1974 Recommendations.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de Fórmula (I) de la presente invención se entiende que incluye referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitarse a una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitarse a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales inertes") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Tales sales ácidas y básicas usadas dentro del alcance de la invención son sales farmacéuticamente aceptables (*es decir*, no tóxicas, fisiológicamente aceptable). Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I) con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se discuten, por ejemplo, de P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su página web).

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), dialquil sulfatos (*por ejemplo*, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

La presente invención incluye además los compuestos de Fórmula (I) en todas sus formas aisladas. Por ejemplo, se

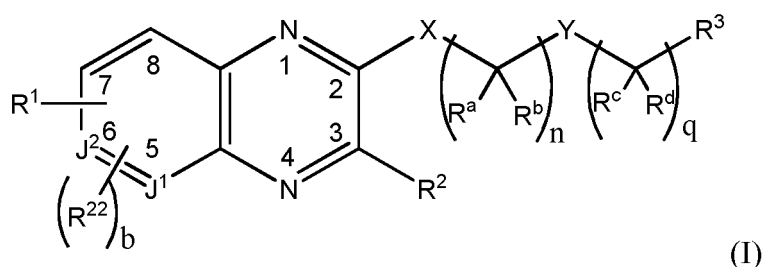
pretende que los compuestos identificados anteriormente abarquen todas las formas de los compuestos tales como, cualquier solvato, hidratos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados y en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

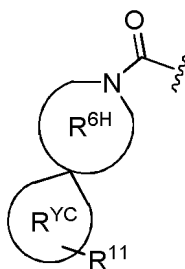
En los compuestos de Fórmula genérica (I), los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden enriquecerse artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula genérica (I). Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo predominante del hidrógeno encontrado en naturaleza. El enriquecimiento para el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el incremento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requerimientos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un compuesto convencional para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la Fórmula genérica (I) pueden prepararse sin experimentación indebida por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.

Compuestos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde J^1 , J^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{22} , R^a , R^b , R^c , R^d , X, Y, b, n y q son como se han definido anteriormente para el compuesto de Fórmula (I). Los compuestos de Fórmulas (IA), (IB) e (IC) como se describen con detalle a continuación, son realizaciones del compuesto de Fórmula (I). La fórmula estructural ilustrada a continuación indica la numeración periférica del sistema de anillos.

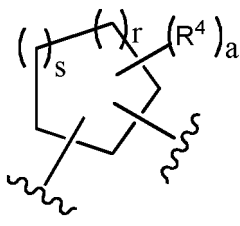


En realizaciones específicas del compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ o $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$, y R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , se entiende que dos restos R^9 pueden estar sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H} para formar R^{YC} , tal que R^1 forma el grupo:



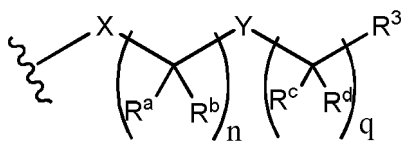
en donde R^{6H} y R^{YC} son como se han descrito anteriormente, y R^{11} está, tanto ausente como presente.

En ciertas realizaciones del compuesto de la Fórmula (I), en donde Y es

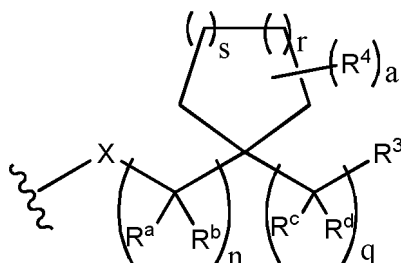


debe entenderse que los enlaces que unen el anillo de cicloalquilo ilustrado a la cadena pueden estar unidos a diferentes átomos de carbono del anillo, *por ejemplo*, en átomos de carbono del anillo vecinal, o en el mismo átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el grupo

5



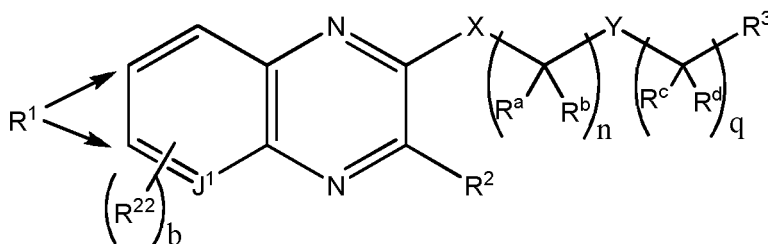
es



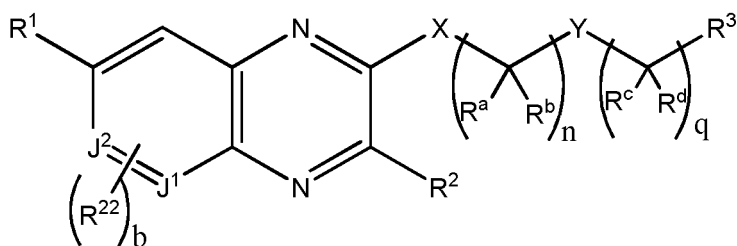
5

En la realización n.º 1 del compuesto de Fórmula (I), R^1 se sustituye en la posición 6 o 7 del anillo bicíclico ilustrado de Fórmula 1.

En la realización n.º 2, R^1 se sustituye en la posición 7 o 8 del anillo bicíclico ilustrado de Fórmula (I), y J^2 es C(H), C(R^1) o C(R^{22}). En otras palabras, R^1 se sustituye en un átomo de carbono del anillo que es beta a la fusión de anillo del anillo bicíclico ilustrado como se muestra a continuación.



En la realización n.º 3, el compuesto tiene la fórmula (IA)



(IA)

en donde J^1 y J^2 son independientemente C(H) o C(R^{22}), o N en donde se aplican las siguientes condiciones:

- (i) no más de uno de J^1 y J^2 es N, y
- (ii) no más de uno de J^1 y J^2 es C(R^{22}).

En la realización n.º 4, R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

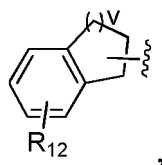
- (i) -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}), y
- (ii) -S(O)₂-N(R^{6a})(R^{6b}).

En la realización n.º 5, R^1 es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 4, y

- (i) R^{6a} es H y R^{6b} es -Q- R^{AH} o -Q- R^{HC} ; o
- (ii) R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} .

En la realización n.º 6, R^1 es -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}).

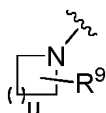
En la realización n.º 7, R^1 es -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}), en donde R^{6a} es H, y R^{6b} es -Q- R^{AH} o -Q- R^{HC} . En casos específicos de la realización n.º 7, R^{6b} es -Q- R^{HC} , en donde Q está ausente y R^{HC} es



en donde v es 1 o 2, y R^{12} está presente o ausente.

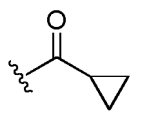
En la realización n.º 8, R^1 es

- 5 $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$, en donde R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} . En casos específicos de la realización n.º 8, R^{6H} es



- 10 en donde u es 1, 2, o 3, y R^9 está presente o ausente.

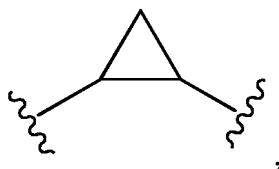
En la realización n.º 9 del compuesto de Fórmula (I), R^1 es $-C(O)C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$. En casos específicos de la realización n.º 9, R^1 es $-C(O)C(H)(R^{7a})(R^{7b})$, en donde R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman R^{7c} , en donde R^{7c} es cicloalquilo C_3-C_7 . Por ejemplo, en un caso de la realización n.º 9, R^1 es



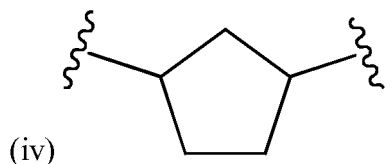
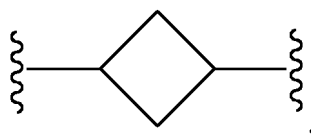
- 15 En la realización n.º 10 del compuesto de Fórmula (I), R^1 es $-C(O)-O-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c})$. Por ejemplo, en un caso de la realización n.º 10, R^1 es $-C(O)-O-CH_3$.

En la realización n.º 11, Y se selecciona entre el grupo que consiste en

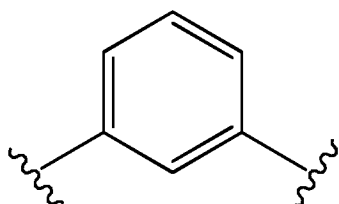
- 20 (i) un enlace, (ii)



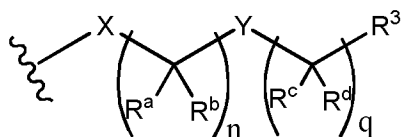
- 25 (iii)



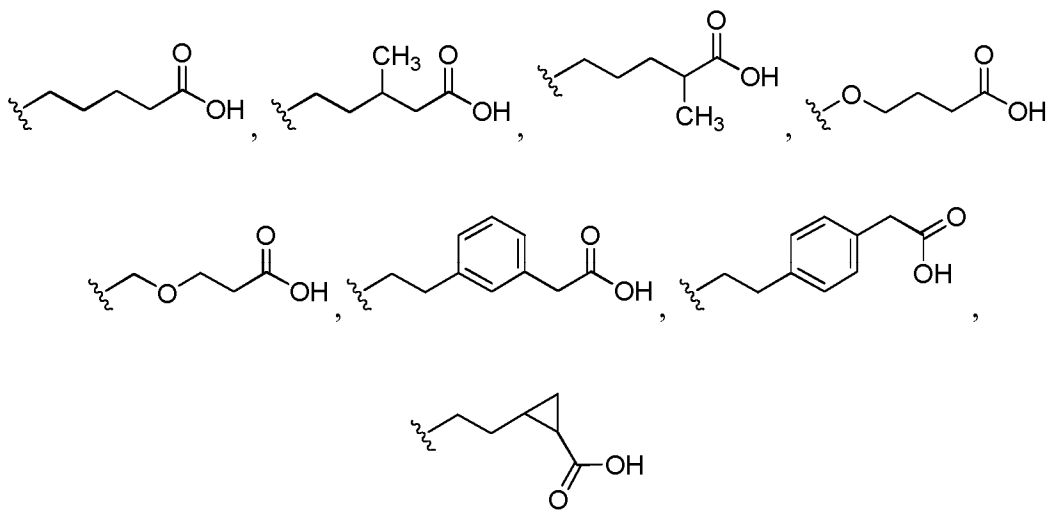
- 30 y (v)



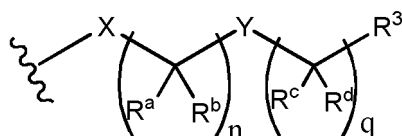
En la realización n.º 12, el grupo



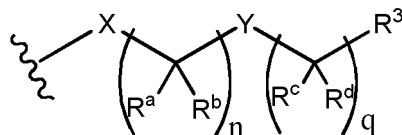
5 se selecciona entre el grupo que consiste en:



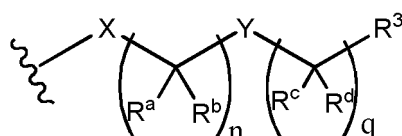
10 En la realización n.º 13, el compuesto tiene la Fórmula (IA) como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 3; y el grupo



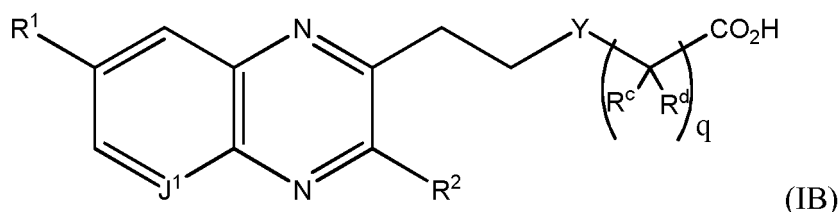
15 es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 12.
En la realización n.º 14, R² es fenilo, piridilo o tienilo; en donde R² está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 grupos R⁵ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi C₁C₃, -CN y -OCF₃; En la realización n.º 15, b es 0, tal que R²² está ausente.
En la realización n.º 16, el compuesto tiene la Fórmula (IA) como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 3, R¹ es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 4, el grupo



25 es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 12, R² es como se describe en la realización n.º 14, y b es 0.
En la realización n.º 17, el compuesto tiene la Fórmula (IA) como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 3, R¹ es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 5, el grupo



30 es como se ha descrito anteriormente en la realización n.º 12, R² es como se describe en la realización n.º 14, y b es 0.
En la realización n.º 18, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB)



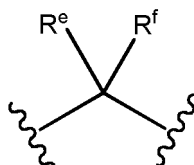
en donde

J¹ es C(H) o N;
R¹ es -C(O)-N(R⁶ᵃ)(R⁶ᵇ);

I) R⁶ᵃ es H y R⁶ᵇ es:

a) -Q-R^{AH}, en donde R^{AH} es fenilo o piridilo,
y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos de R⁸ seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, trifluorometilo,
trifluorometoxi, y -CN;
Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) un enlace;
- (ii)



en donde Rᵉ y Rᶠ son independientemente H, alquilo C₁-C₃, o trifluorometilo;
(iii) alquileno C₂-C₄, en donde dicho alquileno C₂-C₆ está sin sustituir;

b) -Q-R^{HC}, en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que
consiste en N y O; o
- (ii) cicloalquilo C₅-C₇, en donde dicho cicloalquilo C₅-C₇ está condensado opcionalmente con un
anillo de benceno;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R¹² seleccionados independientemente
entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, halo e hidroxilo, o en donde cuando dos restos R¹² están
sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R¹² sustituidos geminalmente,
junto con el átomo de carbono al que están unidos forman -C(O)-;

II) o R⁶ᵃ y R⁶ᵇ junto con el átomo de N al que están unidos forman R⁶ᴴ, en donde R⁶ᴴ se selecciona
independientemente entre el grupo que consiste en:

- a) un heterociclilo de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en
donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo; y
- b) un heterociclenilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional,
en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R⁶ᴴ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R⁹, en donde cada resto R⁹ es
independientemente alquilo C₁-C₃, F, Cl, -CN o
R⁹ es -Z-R^{CY} en donde
Z es un enlace o -CH₂-;
R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo;
- (ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N; o
- (iii) un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 2 átomos de N, en donde dicho heterociclilo de 5 a
6 miembros de R^{CY} está condensado con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{10} ; cada resto R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, alcoxi C_1-C_3 , -(alquilenos C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_3) o -CN, o, en donde dos restos R^{10} están sustituidos geminalmente con un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

u, opcionalmente, en donde dos restos R^9 están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H} , los dos restos R^9 , junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC} , en donde R^{YC} es

(i) un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo de 5 a 6 miembros está condensado con fenilo; o

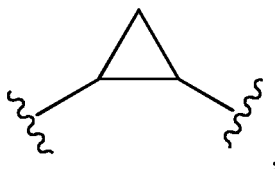
(ii) heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos R^{11} ; cada resto R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_3 ,

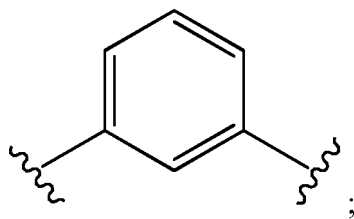
-C(O)-(alquilo C_1-C_3), o fenilo, o, en donde dos restos R^{11} están sustituidos geminalmente con un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en

(i) un enlace, (ii)



y (iii)



R^c es H o metilo;

R^d es H;

R^2 es fenilo, piridilo o tienilo;

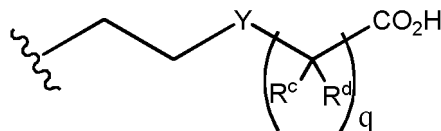
en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 grupos R^5 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 , -CN y -OCF₃;

q es 0, 1, o 2.

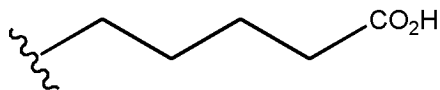
En la realización n.º 19, J^1 es CH, y la fórmula estructural y las restantes variables son como se han descrito anteriormente en la realización n.º 18.

En la realización n.º 20, R^2 es fenilo sin sustituir o sustituido, y la fórmula estructural y las restantes variables son como se han descrito anteriormente en la realización n.º 18.

En la realización n.º 21, el grupo



es



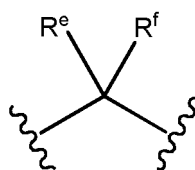
y la fórmula estructural y las restantes variables son como se han descrito anteriormente en la realización n.º 18. En la realización n.º 22, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB)

J^1 es C(H);
 R^1 es $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$;

I) R^{6a} es H y R^{6b} es:

a) $-Q-R^{AH}$, en donde R^{AH} es fenilo,
 y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 resto R^B seleccionado entre el grupo que consiste en flúor y cloro;
 Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) un enlace;
 (ii)



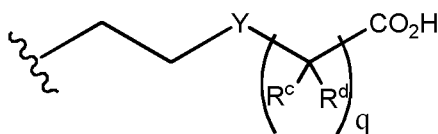
en donde R^e es H, y R^f es H o metilo;

b) $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es cicloalquilo C_5-C_6 , en donde dicho cicloalquilo C_5-C_6 está condensado con un anillo de benceno; y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor y cloro;

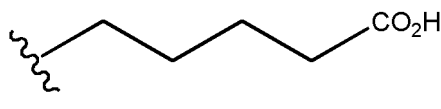
II) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo:

en donde R^{6H} está sustituido con $-Z-R^{CY}$;
 en donde

Z es un enlace;
 R^{CY} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 restos R^{10} seleccionados entre el grupo que consiste en flúor y cloro; el grupo

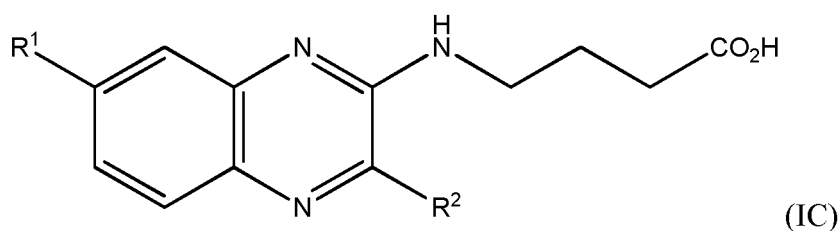


es



R^2 es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 flúor o cloro.

En la realización n.º 23, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IC)



(IC)

en donde

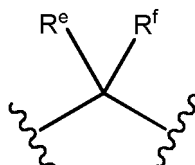
R^1 es $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$;

5 I) R^{6a} es H y R^{6b} es:

a) $-Q-R^{AH}$, en donde R^{AH} es fenilo,
and donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 resto R^8 seleccionado entre el grupo que consiste
10 en halo y $-CN$;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) un enlace;
- (ii)



15 en donde R^e es H, y R^f es H o metilo;

20 b) $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es cicloalquilo C_5-C_6 , en donde dicho cicloalquilo C_5-C_6 está condensado con un anillo de benceno;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

25 II) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;
en donde R^{6H} está sustituido con $-Z-R^{CY}$ en donde

Z es un enlace; y

30 R^{CY} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 restos R^{10} seleccionados entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

R^{6H} está opcionalmente sustituido con 1 a 2 restos R^9 en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo o $-CN$, y

35 R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 grupos R^5 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo C_1C_3 , trifluorometilo, alcoxi C_1C_3 , $-CN$ y $-OCF_3$.

En la realización n.º 24, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IC) en donde

40 R^1 es $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$;

I) R^{6a} es H y R^{6b} es:

45 a) $-Q-R^{AH}$, en donde R^{AH} es fenilo, y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 resto R^8 seleccionado entre el grupo que consiste en flúor y $-CN$;

b) $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es cicloalquilo C_5-C_6 , en donde dicho cicloalquilo C_5-C_6 está condensado con un anillo de benceno;

50 y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

II) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo;

en donde R^{6H} está sustituido con $-Z-R^{CY}$ en donde

55 R^{CY} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 restos R^{10} seleccionados entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

R^{6H} está opcionalmente sustituido con 1 a 2 restos R^9 en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo o $-CN$,

R^2 es fenilo sin sustituir; y

60 Q y Z son como se han descrito anteriormente en la realización n.º 23.

En la realización n.º 25, R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H}, en donde R^{6H} es piperazinilo, y la fórmula estructural y las restantes variables son como se han descrito anteriormente en la realización n.º 24.

5 La invención también proporciona uno cualquiera de los compuestos especificados en las **Tablas A y B** en la sección Ejemplos a continuación, tablas que incluyen los compuestos **3, 3T, 3U, 3V, 3W, 3X, 3Y, 3Z, 3AA, 3AB, 3AC, 3AD, 3AE, 3AF, 3AG, 4, 4D, 4E, 4F, 4G, 5, 5G, 5N, 5o, 5P, 5Q, 5R, 5S, 6, 6F, 6G, 7, 7C, 8, 8G, 9, 10, 10C, 10D, 10E, 10F, 11, 11D, 11E, 11F, 12, 13, 14, 14C, 14D, 14E, 14F, 14G, 14H, 15A, 15B, 15C, 15D, 15E, 15F, 15G, 15H, 15i, 15J, 15K, 15L, 15M, 15N, 15o, 15P, 15Q, 15R, 15S, 15T, 15U, 15V, 15X, 15Y, 15Z, 15AA, 15AB, 15AC, 15AD, 15AE, 15AF, 15AG, 15AH, 15Ai, 15AJ, 15AK, 15AL, 15AM, 15AN, 15Ao, 15AP, 15AQ, 15AR, 15AS, 15AT, 15AU, 15AV, 15AW, 15AX, 15AY, 15AZ, 15BA, 15BB, 15BC, 15BD, 15BE, 15BF, 15BG, 15BH, 15Bi, 15BJ, 15BK, 15BL, 15BM, 15BN, 15Bo, 15BQ, 15BR, 15BS, 15BT, 15BU, 16, 16F, 16G, 16H, 16i, 16J, 16K, 16L, 16M, 16N, 16o, 16P, 16Q, 16R, 16S, 16T, 16U, 16V, 16W, 16X, 16Y, 16Z, 16AA, 16AB, 16AC, 16AD, 16AE, 16AF, 16AG, 16AH, 16Ai, 16AJ, 16AK, 16AL, 16AM, 16AN, 16Ao, 16AP, 16AQ, 16AR, 16AS, 17, 17D, 17E, 17F, 17G, 17H, 17i, 17J, 17K, 17L, 17M, 17N, 17o, 17P, 17Q, 17R, 17S, 17T, 17U, 17V, 17W, 17X, 17Y, 17Z, 18, 18D, 18E, 18F, 18G, 18H, 19, 19F, 19G, 19H, 19i, 19J, 19K, 20, 20F, 20G, 20H, 21, 22, 22D, 23, 24, 24H, 24i, 25, 26, 26E, 26F, 26G, 26H, 26i, 26J, 26K, 26L, 26M, 26N, 26o, 26P, 26Q, 26R, 26S, 26T, 26U, 26V, 26W, 26X, 26Y, 26Z, 26AA, 26AB, 28, 29, 30, 30E, 31, 31C, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 44D, 44E, 44F, 44G, 44H, 44i, 44J, 44K, 44L, 44M, 44N y 100-728, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las fórmulas**

10

15

20

estructurales y los nombres de estos compuestos se muestran en la sección Ejemplos a continuación.

En otra realización, la invención también proporciona uno cualquiera de los compuestos especificados en la **Tabla A** en la sección Ejemplos a continuación, tabla que incluye los compuestos **3, 3T, 3U, 3V, 3W, 3X, 3Y, 3Z, 3AA, 3AB, 3AC, 3AD, 3AE, 3AF, 3AG, 4, 4D, 4E, 4F, 4G, 5, 5G, 5N, 5o, 5P, 5Q, 5R, 5S, 6, 6F, 6G, 7, 7C, 8, 8G, 9, 10, 10C, 10D, 10E, 10F, 11, 11D, 11E, 11F, 12, 13, 14, 14C, 14D, 14E, 14F, 14G, 14H, 15A, 15B, 15C, 15D, 15E, 15F, 15G, 15H, 15i, 15J, 15K, 15L, 15M, 15N, 15o, 15P, 15Q, 15R, 15S, 15T, 15U, 15V, 15X, 15Y, 15Z, 15AA, 15AB, 15AC, 15AD, 15AE, 15AF, 15AG, 15AH, 15Ai, 15AJ, 15AK, 15AL, 15AM, 15AN, 15Ao, 15AP, 15AQ, 15AR, 15AS, 15AT, 15AU, 15AV, 15AW, 15AX, 15AY, 15AZ, 15BA, 15BB, 15BC, 15BD, 15BE, 15BF, 15BG, 15BH, 15Bi, 15BJ, 15BK, 15BL, 15BM, 15BN, 15Bo, 15BQ, 15BR, 15BS, 15BT, 15BU, 16, 16F, 16G, 16H, 16i, 16J, 16K, 16L, 16M, 16N, 16o, 16P, 16Q, 16R, 16S, 16T, 16U, 16V, 16W, 16X, 16Y, 16Z, 16AA, 16AB, 16AC, 16AD, 16AE, 16AF, 16AG, 16AH, 16Ai, 16AJ, 16AK, 16AL, 16AM, 16AN, 16Ao, 16AP, 16AQ, 16AR, 16AS, 17, 17D, 17E, 17F, 17G, 17H, 17i, 17J, 17K, 17L, 17M, 17N, 17o, 17P, 17Q, 17R, 17S, 17T, 17U, 17V, 17W, 17X, 17Y, 17Z, 18, 18D, 18E, 18F, 18G, 18H, 19, 19F, 19G, 19H, 19i, 19J, 19K, 20, 20F, 20G, 20H, 21, 22, 22D, 23, 24, 24H, 24i, 25, 26, 26E, 26F, 26G, 26H, 26i, 26J, 26K, 26L, 26M, 26N, 26o, 26P, 26Q, 26R, 26S, 26T, 26U, 26V, 26W, 26X, 26Y, 26Z, 26AA, 26AB, 28, 29, 30, 30E, 31, 31C y 100-253, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.**

25

30

35

En otra realización específica, la invención proporciona uno cualquiera de los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en **14, 14D, 14G, 15A, 15B, 15C, 15D, 15E, 15K, 15N, 15P, 15Q, 15R, 15S, 15T, 15X, 15Z, 15AB, 15AC, 15AD, 15AF, 15Ai, 15AJ, 15AK, 15AL, 15AN, 15Ao, 15AP, 15AR, 15AU, 15AV, 15AW, 15AX, 15AY, 15AZ, 15BA, 15BB, 15BC, 15BD, 15BF, 15BH, 15BK, 15BM, 15BN, 15BQ, 15BR, 15BS, 15BT, 15BU, 16, 16F, 16H, 16i, 16J, 16K, 16L, 16N, 16P, 16R, 16S, 16T, 16U, 16V, 16Y, 16AB, 16AC, 16AE, 16AG, 16AH, 16AK, 16AQ, 17, 17D, 17M, 17S, 18, 19, 19G, 20, 24i, 26E, 26J, 26K, 26L, 26N, 26o, 26P, 26S, 26Y, 39, 40, 41, 44H, 44i, 100, 102-107, 109-113, 117, 119-132, 135, 136, 142, 143, 145, 147, 148, 162, 163, 164, 166, 167, 172, 174, 217, 231, 251, 254, 255, 256, 375, 412, 426, 457, 491, 507, 512, 585, y 628** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

45

En otra realización específica, la invención proporciona uno cualquiera de los compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en **14, 14D, 14G, 15A, 15B, 15C, 15D, 15E, 15K, 15N, 15P, 15Q, 15R, 15S, 15T, 15X, 15Z, 15AB, 15AC, 15AD, 15AF, 15Ai, 15AJ, 15AK, 15AL, 15AN, 15Ao, 15AP, 15AR, 15AU, 15AV, 15AW, 15AX, 15AY, 15AZ, 15BA, 15BB, 15BC, 15BD, 15BF, 15BH, 15BK, 15BM, 15BN, 15BQ, 15BR, 15BS, 15BT, 15BU, 16, 16F, 16H, 16i, 16J, 16K, 16L, 16N, 16P, 16R, 16S, 16T, 16U, 16V, 16Y, 16AB, 16AC, 16AE, 16AG, 16AH, 16AK, 16AQ, 17, 17D, 17M, 17S, 18, 19, 19G, 20, 24i, 26E, 26J, 26K, 26L, 26N, 26o, 26P, 26S, 26Y, 100, 102-107, 109-113, 117, 119-132, 135, 136, 142, 143, 145, 147, 148, 162, 163, 164, 166, 167, 172, 174, 217, 231, 251, 254, y 255,** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

55

La invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de mismos en forma purificada.

Composiciones y Administración

60 Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de Fórmula (I). Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

65

La expresión "composición farmacéutica" también pretende abarcar tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales comprendidas de más de un (por ejemplo, dos) agente farmacéuticamente activo, tal como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente terapéutico adicional seleccionado de entre las listas de los agentes adicionales descritos en el presente documento a continuación, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los anteriormente mencionados "más de un agente farmacéuticamente activo". La composición a granel es material que no se ha conformado todavía en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral, tal como un comprimido, una píldora y similares. De forma análoga, se pretende que el método descrito en el presente documento para tratar un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención abarque la administración de la composición a granel dicha anteriormente y las unidades de dosificación individuales.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar comprendidos entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Se conocen vehículos sólidos adecuados en la técnica, *por ejemplo*, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, obleas y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Ejemplos de materiales útiles para formar tales preparaciones de forma líquida incluyen agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral, o edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones o suspensiones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que puede estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como gas comprimido inerte, *por ejemplo*, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida pensadas para convertirse, poco antes del uso, a preparaciones en forma líquida para ya sea, administración ora o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse subcutáneamente.

Preferentemente el compuesto se administra oralmente.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. La dosis real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia de la materia. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se describe con más detalle a continuación. En consecuencia, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (i) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales, que no son compuestos de Fórmula (I); y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las cantidades en la composición son conjuntamente eficaces para tratar una de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente.

Usos de los compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) se unen a CRTH₂ y, por lo tanto, son útiles para caracterizar tejidos que contienen CRTH₂, y para identificar otros compuestos que se unen a CRTH₂. El valor general de los compuestos de la

invención en la unión del receptor CRTH₂ puede determinarse, por ejemplo, usando el ensayo de unión de radioligando descrito a continuación en la sección Ejemplos.

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden ser útiles como moduladores de la función del receptor CRTH₂. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) son antagonistas del receptor CRTH₂. El valor general de los compuestos de la invención para antagonizar la función del receptor CRTH₂ puede determinarse, por ejemplo, usando el ensayo de AMPc basado en quimioluminiscencia, el ensayo de β -Arrestina o el ensayo de cambio de forma de eosinófilos descrito más adelante en la sección Ejemplos.

Aunque no está limitado por ninguna teoría específica, los Solicitantes creen que los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de los síntomas de enfermedades o afecciones asociadas con la estimulación descontrolada o inapropiada de la función CRTH₂ debido a su capacidad para antagonizar el receptor CRTH₂. La descripción describe un método para tratar una enfermedad o afecciones asociadas con la estimulación incontrolada o inapropiada de la función CRTH₂, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) a un paciente en necesidad de tal tratamiento. El compuesto de Fórmula (I) usado en el método puede seleccionarse de uno de los compuestos representativos enumerados en la Tabla A como se expone en la sección Ejemplos.

Las enfermedades o afecciones asociadas con la estimulación no controlada o inapropiada de la función CRTH₂, incluyen (pero no se limitan a) asma, congestión, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("EPOC"), dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, nefritis alérgica, conjuntivitis, asma bronquial, alergia alimentaria, trastorno sistémico de los mastocitos, shock anafiláctico, urticaria, eccema, picor, inflamación, lesión por isquemia-reperfusión, trastornos cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerosa, enfermedades relacionadas con eosinófilos, tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades basófilas, tales como leucemia basofílica y leucocitosis basófila, en seres humanos y otros mamíferos. Ejemplos de trastornos cerebrovasculares incluyen apoplejía.

La descripción describe un método para tratar asma, congestión, rinitis alérgica o EPOC que comprende administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente en necesidad de tal tratamiento. La enfermedad o afección que se está tratando puede ser asma. La enfermedad o afección que se está tratando puede ser EPOC.

Además, los compuestos de la Fórmula (I) que actúan como antagonistas del receptor CRTH₂ pueden inhibir la contracción del músculo liso inducida por prostanoïdes antagonizando los prostanoïdes contráctiles o imitando los prostanoïdes relajantes y por lo tanto pueden ser utilizados en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro y trastornos relacionados con eosinófilos.

La descripción describe un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en asma, congestión, rinitis alérgica, dermatitis atópica, EPOC, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, nefritis alérgica, conjuntivitis, asma bronquial, alergia alimentaria, trastorno sistémico de los mastocitos, shock anafiláctico, urticaria, eccema, picor, inflamación, lesión por isquemia-reperfusión, trastornos cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerosa, enfermedades relacionadas con eosinófilos, tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades basófilas, tales como leucemia basofílica y leucocitosis basófila. En ciertas realizaciones del uso, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre uno de los compuestos representativos enumerados en la Tabla A como se expone en la sección Ejemplos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección entre el grupo que consiste en asma, congestión, rinitis alérgica, dermatitis atópica, EPOC, dermatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, nefritis alérgica, conjuntivitis, asma bronquial, alergia alimentaria, trastorno sistémico de los mastocitos, shock anafiláctico, urticaria, eccema, picor, inflamación, lesión por isquemia-reperfusión, trastornos cerebrovasculares, pleuritis, colitis ulcerosa, enfermedades relacionadas con eosinófilos, tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis, y enfermedades basófilas, tales como leucemia basofílica y leucocitosis basófila. En ciertas realizaciones del uso, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre uno de los compuestos representativos enumerados en la Tabla A como se expone en la sección Ejemplos.

En las realizaciones específicas de los métodos y usos descritos anteriormente, el compuesto usado en el método o uso descrito anteriormente se selecciona uno de los compuestos 3T, 3U, 3V, 3W, 3X, 3Y, 3AA, 3AB, 3AC, 3AD, 3AE, 3AF, 4, 4D, 4E, 4F, 5N, 5P, 5R, 5S, 6F, 7C, 8, 8G, 10, 10C, 10D, 10F, 11, 11D, 11E, 11F, 12, 14, 14C, 14D, 14E, 14F, 14G, 14H, 15A, 15B, 15C, 15D, 15E, 15F, 15H, 15i, 15J, 15K, 15L, 15M, 15N, 15o, 15P, 15Q, 15R, 15S, 15T, 15X, 15Z, 15AA, 15AB, 15AC, 15AD, 15AE, 15AF, 15AG, 15AH, 15Ai, 15AJ, 15AK, 15AL, 15AM, 15AN, 15AP, 15AR, 15AU, 15AV, 15AW, 15AX, 15AY, 15AZ, 15BA, 15BB, 15BC, 15BD, 15BE, 15BF, 15BH, 15BJ, 15BK, 15BL, 15BM, 15BN, 15Bo, 15BQ, 15BR, 15BS, 15BT, 15BU, 16, 16F, 16H, 16i, 16J, 16K, 16L, 16N, 16P, 16S, 16T, 16U, 16V, 16W, 16X, 16Y, 16AB, 16AC, 16AD, 16AE, 16AG, 16AH, 16AJ, 16AK, 16AQ, 16AR, 17, 17D, 17E, 17G, 17M, 17S, 17Y, 17Z, 18, 19, 19F, 19G, 19J, 20, 20F, 20G, 20H, 22, 22D, 23, 24H, 24i, 25, 26E, 26F, 26G,

26H, 26i, 26J, 26K, 26L, 26M, 26N, 26o, 26P, 26Q, 26R, 26S, 26T, 26U, 26V, 26W, 26X, 26Y, 26AA, 26AB, 28, 29, 30, 31, 31C, 100.102.104-128, 130-136, 143, 145, 148, 155, 156, 160, 162-164, 166, 167, 169, 170, 172, 174-176, 180, 182-191, 198, 199, 204-212, 215, 217-222, 224-229, 231, 232, 234-243, 245-249 y 251-255 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Terapia de combinación

Los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en combinación, ya sea en una sola formulación o coadministradas como formulaciones separadas con al menos un agente terapéutico adicional para tratar o prevenir las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento. Estos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación: (1) un antagonista del receptor DP, tal como S-5751 y laropiprant; (2) un corticoesteroide, tal como triamcinolona acetónico, budesonida, beclometasona, fluticasona y mometasona; (3) un agonista β 2-adrenérgico, tal como salmeterol, formoterol, arformoterol, terbutalina, metaproterenol, albuterol y similares; (4) un modificador de leucotrieno, que incluye un antagonista de receptor de leucotrieno, tal como montelukast, zafirlukast, pranlukast o un inhibidor de lipoxigenasa que incluye inhibidores de 5-lipoxigenasa e inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipooxigenasa), tal como zileuton; (5) un antihistamínico, tal como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (6) un descongestionante, que incluye fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; (7) un antitusivo, que incluye codeína, hidrocodona, caramifén, carbetapentano, o dextrometorfano; (8) otro ligando de prostaglandina, que incluye el agonista de la prostaglandina F, tal como latanoprost; misoprostol, enprostito, rioprostil, ornoprostol o rosaprostol; (9) un diurético; (10) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), tales como, derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxipinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicamas (isoxicama, piroxicama, sudoxicama y tenoxicana), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y los pirazolones (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (11) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; (12) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV), por ejemplo, Ariflo, roflumilast; (13) antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CCR-1, CCR-2 y CCR-3; (14) agentes reductores del colesterol, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; (15) agentes anti-diabéticos, tales como insulina, sulfonilureas, biguanides (metformina), inhibidores de α -glucosidasa (acarbose) y glitazonas (troglitazona, pioglitazona, englitazona, rosiglitazona y similares); (16) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1a, interferón beta-1b); (17) agentes anticolinérgicos, tales como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio), así como antagonistas muscarínicos M3 selectivos; (18) esteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (19) triptanos comúnmente usados para el tratamiento de la migraña, tales como sumatriptán y rizatriptán; (20) alendronato y otros tratamientos para la osteoporosis; (21) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos, antimetabolitos, tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, agentes quimioterapéuticos citotóxicos para el cáncer, antagonistas de la bradiquinina (BK2), tales como FK-3657, antagonistas del receptor TP, tales como seratrodist, antagonistas de neuroquinina (NK1/NK2), antagonistas de VLA-4, tales como los descritos en los documentos US 5,510,332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 y WO96/31206. La descripción describe un método de tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandina D2 que comprende: la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula (I), opcionalmente coadministrado con uno o más de los ingredientes enumerados de manera inmediata anteriormente.

55 Cuando se administra una terapia de combinación a un paciente que necesita tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición farmacéutica o composiciones que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden, tal como, por ejemplo, secuencialmente, de manera concurrente, juntos, simultáneamente y similares.

60 El compuesto de fórmula (I) se puede administrar durante un tiempo en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

El compuesto de Fórmula (I) y el o los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno.

65

El compuesto de Fórmula (I) y el o los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en dosis inferiores

distintas de las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno.

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) y el o los agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición, que es adecuada para la administración oral.

El compuesto de fórmula (I) y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosis más bajas de uno o más agentes y/o administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosis más baja o una administración menos frecuente de uno o más agentes puede reducir la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

Las dosis y régimen de dosificación del agente o agentes terapéuticos adicionales usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno pueden ser determinados por el médico clínico asistente, teniendo en cuenta las dosis aprobadas y el régimen de dosificación en el prospecto; la edad, el sexo y la salud general del paciente; y el tipo y gravedad de la infección viral o enfermedad o trastorno relacionado.

La descripción describe un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, opcionalmente al menos un agente terapéutico adicional listado anteriormente y un vehículo, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Métodos de preparación de los compuestos de fórmula (I)

En general, los compuestos de la invención pueden producirse por diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia y por conocer, procesos análogos a los mismos. La invención descrita en la presente invención se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos que no deben ser interpretados para limitar el alcance de la divulgación. Rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas serán evidentes para los expertos en la técnica. El facultativo no se limita a estos métodos.

Un experto en la materia reconocerá que una vía se optimizará dependiendo de la elección de los sustituyentes del apéndice. Adicionalmente, un experto en la materia reconocerá que en algunos casos el orden de las etapas tiene que ser controlado para evitar la incompatibilidad del grupo funcional.

Los compuestos preparados pueden analizarse en cuanto a su composición y pureza, así como caracterizados por técnicas analíticas convencionales, tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopía de masas y espectros IR.

Un experto en la materia reconocerá que los reactivos y disolventes realmente usados, pueden seleccionarse entre varios reactivos y disolventes bien conocidos en la técnica para ser equivalentes efectivos. Por lo tanto, cuando se menciona un disolvente o reactivo específico, se pretende que sea un ejemplo ilustrativo de las condiciones deseables para ese esquema de reacción particular o para la preparación descrita a continuación.

Cuando se presentan los datos de RMN, se obtuvieron espectros de ^1H en un Varian VXR-400 (400 MHz, 1H), un Varian Gemini-300 (300 MHz), un Varian Mercury VX-400 (400 MHz), un Bruker-Biospin AV-500 (500 MHz) o un Bruker Avance DRX-500 (500 MHz), y los cambios químicos se indican como ppm con el número de protones y las multiplicidades indicadas entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de CL/EM, se realizó el análisis usando una CLEM 1200 series Agilent 6140 Quadrupole con una columna de 1,8 μM Zorbax SB-C18 (MeCN al 10-95 % -H₂O con TFA al 0,1 % TFA durante 2,7 min, 1 ml/min) o con un espectrómetro de masas Applied Biosystems API-150 y una columna Gemini C18 (50 x 4,6 mm, CH₃CN al 10-95 % -H₂O con TFA al 0,05 % durante 5 min, 1 ml/min).

Los disolventes y reactivos siguientes pueden denominarse por sus abreviaturas entre paréntesis:

Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; t-Bu = *terc*-butilo; Ph = fenilo, y Ac = acetilo

μl = microlitros

Acac = acetilacetona

AcOEt o EtOAc = acetato de etilo

AcOH o HOAc = ácido acético

ACN = acetonitrilo

ac. = acuoso

Ar = arilo

atm = atmósfera

9-BBN = 9-borabicyclo[3.3.1]nonano

Bn = bencilo

Boc o BOC = *terc*-butoxicarbonilo

Bz = benzoílo

	Boc = <i>tert</i> -butoxicarbonilo
	BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bisnaftilo
	cat. = catalizador o catalítico
	Cbz = benciloxicarbonilo
5	DAST = trifluoruro de dietilaminosulfuro
	DBU = 1,8-Diaza-7-biciclo[5.4.0]undeceno
	DCM o CH ₂ Cl ₂ : diclorometano:
	DMAP = 4-Dimetilaminopiridina
	DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio
10	DIPEA o Base de Hünig = N,N-diisopropiletilamina
	DME = 1,2-dimetoxietano
	DMF = dimetilformamida
	DMS = dimetilsulfuro
	DMSO = dimetilsulfóxido
15	Dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI o DEC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
	g = gramos
	h = hora
	HetAr = heteroarilo
20	HMDS = 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano
	HATU = hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uranio
	hexafluorofosfato
	HOBt = 1-hidroxibenzotriazol
	Im = imidazol
25	LAH = hidruro de litio y aluminio
	LDA = diisopropilamida de litio
	CLEM = cromatografía líquida espectrometría de masas
	LG = grupo saliente
	min = minuto
30	mg = miligramos
	ml = mililitros
	mmol = milimoles
	MeOH: metanol
	EM = espectrometría de masas
35	NBS = N-bromosuccimida
	RMN = espectroscopia de resonancia magnética nuclear
	PG = grupo protector
	Pir = piridina
	<i>rac</i> o ($\pm$) = mezcla racémica o enantiómeros
40	TA a ta = temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25 °C)
	sat. = saturado
	MP = material de partida
	TBSCI = cloruro de t-butildimetilsililo
	TBS = t-butildimetil sililo
45	TEA = trietilamina (Et ₃ N)
	TFA = ácido trifluoroacético
	TFAA = anhídrido trifluoroacético
	THF = tetrahidrofurano
	TLC = cromatografía de capa fina
50	TMS = trimetilsililo
	Tos o Ts = p-toluenosulfonilo (tosilo)
	Tol = tolueno
	IBMX == 3-Isobutil-1-metilxantina
	HBSS = solución salina equilibrada de Hank
55	HEPES = Ácido 1-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etano-2-sulfónico

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante el enfoque general descrito en los siguientes esquemas. Estos esquemas se proporcionan para ilustrar la presente invención. Para ayudar en este esfuerzo, el facultativo ordinario tendría pleno conocimiento de fuentes de la bibliografía, tal como *Chemical Abstracts*; Beilstein, Protective Groups in Organic Synthesis 2^a Edición T.W. Greene, P.G.M. Wuts 1991, Wiley and Sons; Comprehensive Organic Transformations, Advanced Organic Chemistry etc.

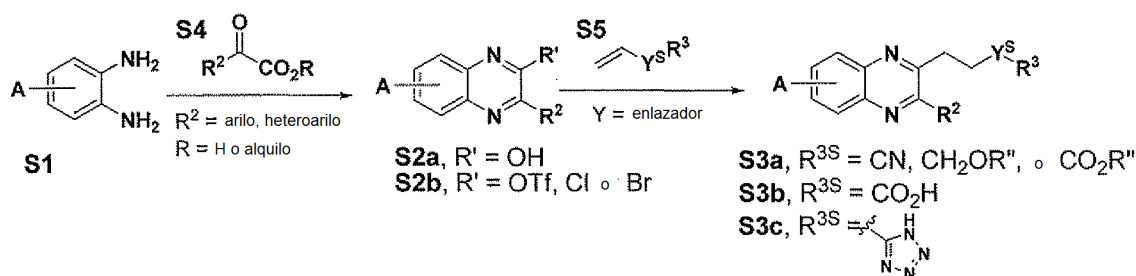
El Esquema 1 muestra una aproximación en la que una aminoanilina **S1** se trata con un ácido oxoacético sustituido (R^2 = arilo o heteroarilo; R = H; preactivado por un cloroformiato, cloruro de oxalilo o similares) o éster oxoacético **S4** (R^2 = arilo o heteroarilo; R = alquilo) para proporcionar la quinoxalina **S2a** (R' = OH). Después, este intermedio se convierte en **S2b** (en donde R' = OTf, Cl, Br u otro grupo adecuado por tratamiento con

POCl₃, SOCl₂, P₂O₅/Bu₄NCl, P₂O₅/Bu₄NBr, Tf₂O, PhNTf₂ etc.) y acoplado con **S5** (que ha sido preactivado mediante una reacción de hidroboración con 9-BBN o reactivo similar a base de boro; Y^S = un enlazador adecuado de alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico; R^{3S} = éster u otro grupo apropiado, tal como nitrilo o alcohol) para proporcionar **S3a**. La conversión final a **S3b** se consigue después mediante uno de muchos

métodos sintéticos apropiados conocidos por los expertos en la materia (tales como la hidrólisis de ácidos o bases cuando R^{3S} = éster, oxidación cuando R^{3S} = alcohol, hidrólisis cuando R^{3S} = nitrilo etc.). Adicionalmente, cuando R^{3S} es un nitrilo, la conversión a un tetrazol unido al carbono puede conseguirse por reacción con una azida apropiada.

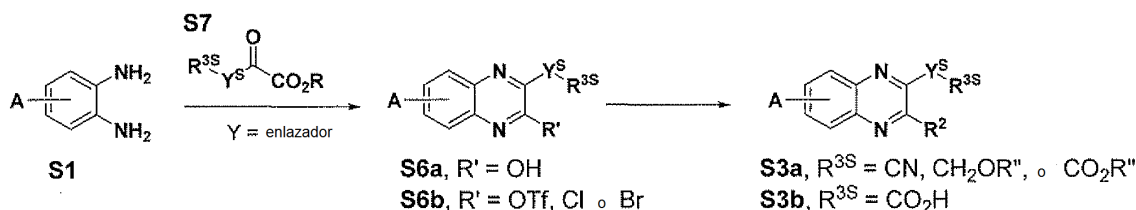
La transformación del lado izquierdo, en la cual A es un grupo funcional, tal como un éster, nitrilo, halógeno, alcohol opcionalmente funcionalizado, ácido sulfónico u otro grupo, a A = una de las diversas definiciones de R¹, tal como amida, cetona o sulfonamida) ocurre por un proceso conocido por un experto en la materia. Por ejemplo, un alcohol activado o halógeno puede ser carbonilado por un proceso catalizado por metal o facilitado por metal para proporcionar un éster o ácido, que puede transformarse adicionalmente en una amida o cetona. Cuando se convierte un ácido en una amida, puede usarse una amina y agente de acoplamiento apropiados (como EDCI, HOBt, PyBop, HATU, etc.) o método de activación (cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.).

Esquema 1



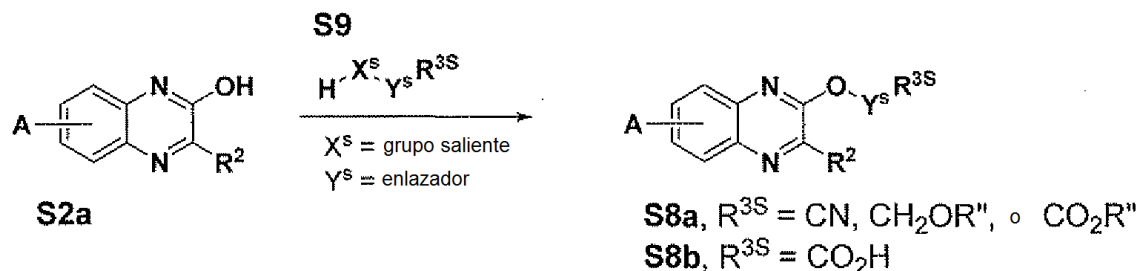
El Esquema 2 muestra una aproximación en la que **S1** se trata con un ácido oxoacético opcionalmente sustituido o un éster oxoacético **S7** ($Y = \text{un enlazador alquilo, cicloalquilo, arilo o heterocíclico}$). El producto resultante **S6a** después se convierte en **S6b** (en donde $R' = \text{OTf, Cl, Br u otro grupo adecuado}$) y se acopla con un socio apropiadamente activado, y opcionalmente sustituido, por un proceso catalizado por metal o facilitado por metal (tal como, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Negishi) para proporcionar **S3a**.

Esquema 2



El Esquema 3 muestra una aproximación en la que **S2a** se hace reaccionar con **S9** (en el que X^S es un grupo saliente, tal como halógeno, alcohol activado, etc.) y una base apropiada (tal como LiOtBu, Cs₂CO₃, DIPEA, LDA, NaH u otro reactivo apropiado) para proporcionar **S8a**.

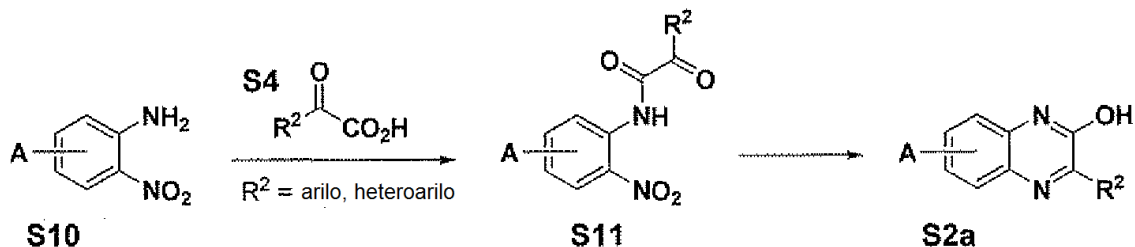
Esquema 3



El Esquema 4 muestra una secuencia alternativa en la que la síntesis de quinoxalina se produce de manera escalonada. La nitroanilina **S10** se hace reaccionar con **S4** ($R^2 = \text{arilo o heteroarilo}$; preactivado por un cloroformiato, cloruro de oxalilo o similar). La ketamida **S11** resultante se somete a reducción nitro (por

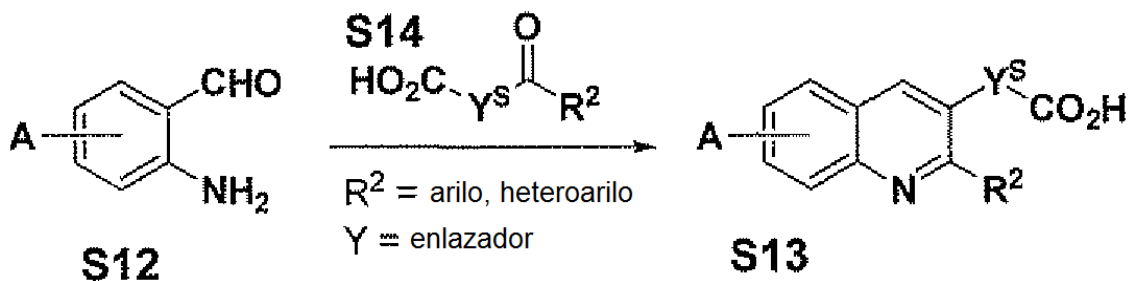
hidrogenación, o tratamiento con SnCl_2 u otro método) y la ciclación concomitante para proporcionar **S2a**.

Esquema 4



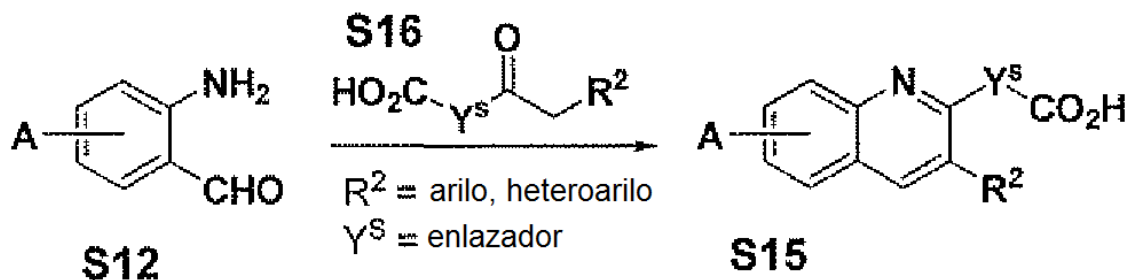
El Esquema 5 muestra una aproximación en la que un aminobenzaldehído **S12** sustituido se somete a una síntesis de quinolina de Friedlander con la cetona **S14** (en la que R^2 es arilo o heteroarilo e Y es un enlazador) y una base de hidróxido para proporcionar **S13**.

Esquema 5



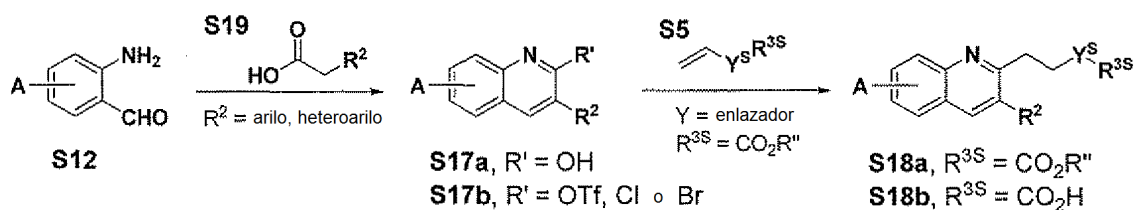
El Esquema 6 muestra una aproximación en la que un aminobenzaldehído **S12** sustituido se trata con la cetona **S16** (en la que R^2 es arilo o heteroarilo e Y^S es un enlazador de alquilo) y la base de hidróxido para proporcionar **S15**.

Esquema 6



El Esquema 7 muestra una aproximación en la que un aminobenzaldehído **S12** sustituido se trata con el ácido acético **S19** sustituido (en el que R^2 es arilo o heteroarilo; activado con anhídrido acético o similar) para proporcionar **S17a** ($\text{R}' = \text{OH}$). Este intermedio después se convierte en **S17b** (en donde $\text{R}' = \text{OTf, Cl, Br}$), se acopla con **S5** (Y^S = un enlazador adecuado; R^{3S} = éster) y se hidroliza para proporcionar el ácido **S18** como se describe para el Esquema 1.

Esquema 7

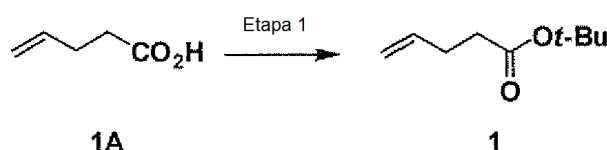


Los materiales de partida (tales como **S1**, **S4**, **S5**, **S7**, **S9**, **S10**, **S12**, **S14**, **S16** y **S19**) y los reactivos usados en la preparación de los compuestos descritos están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, Estados Unidos) y Acros Organics Co. (Nueva Jersey, Estados Unidos) o se prepararon por métodos conocidos de la bibliografía para los expertos en la materia.

Los compuestos, tales como los descritos por las fórmulas **S3b**, **S3c**, **S8b**, **S13**, **S15** y **S18b**, pueden prepararse por los métodos generales indicados anteriormente. Se prepararon compuestos a modo de ejemplo como se describe en los ejemplos siguientes o a partir de materiales de partida conocidos en la técnica. Cuando no están disponibles a partir de proveedores comerciales, los materiales de partida se sintetizan de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Son solo para fines ilustrativos; el alcance de la invención no debe considerarse limitado de ninguna manera.

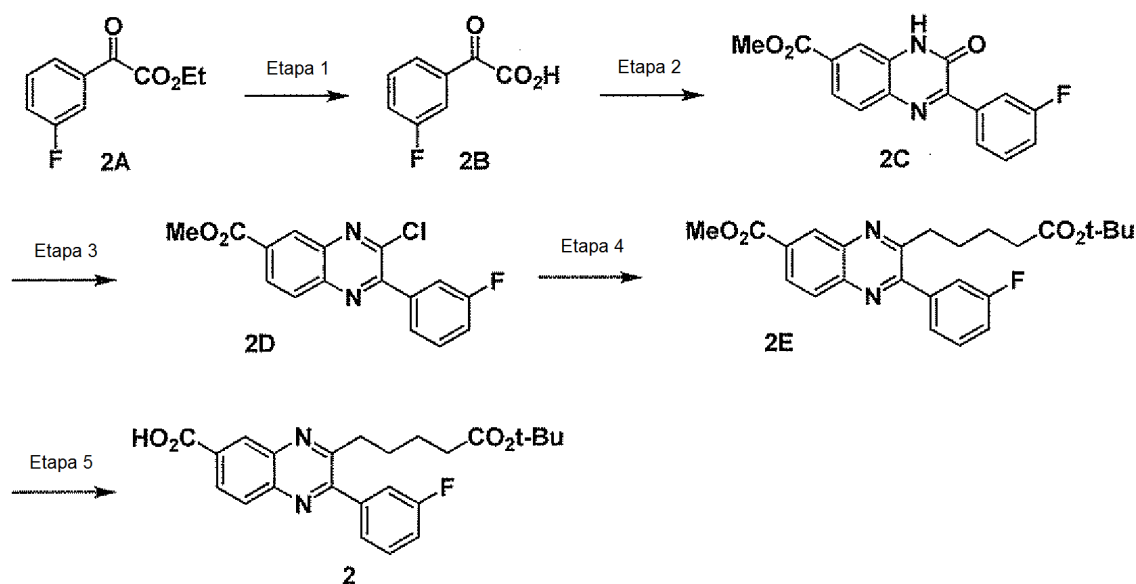
Ejemplos

Ejemplo 1



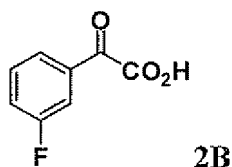
Una solución de ácido pent-4-enoico **1A** (8,00 g, 80,0 mmol) en DCM (50 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFAA (25 ml, 180 mmol) y la reacción se agitó durante 40 min a 0 °C. Se añadió *tert*-butanol (86 ml, 896 mmol) y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con Et₂O. La capa acuosa se separó y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Et₂O del 0 % al 20 %/pentano) para producir **1** (4,47 g, rendimiento - 18 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,92-5,76 (m, 1H), 5,12-4,96 (m, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 2



Etapa 1

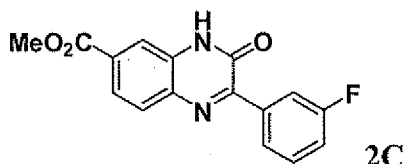
Ácido 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacético.



A una solución en agitación de 2-(3-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**2A**) (3,14 g, 16,0 mmol) en THF (120 ml) se le añadió LiOH (1,64 g, 31,9 mmol) en agua (40 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua y heptano. La capa acuosa se separó, se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl 1 N a pH 3 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir **2B** (2,32 g, rendimiento = 86 %): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,30 (s a, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 8,05-7,96 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H).

Etapa 2

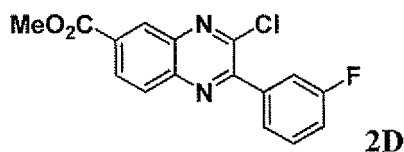
2-(3-Fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo.



A una solución en agitación de **2B** (1,65 g, 9,81 mmol) y trietilamina (1,37 ml, 9,82 mmol) en THF (3 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (0,93 ml, 9,76 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió lentamente una solución de 3,4-diaminobenzoato de metilo (1,79 g, 10,8 mmol) en THF (27 ml) durante 50 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a TA y se agitó durante 3 días. Después de este tiempo, la reacción se concentró, y el residuo se trituró con Et₂O y agua. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y la torta de filtro se lavó con Et₂O y se secó al vacío para producir **2C** (2,56 g, rendimiento = 87%): RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (s, 1H), 8,26-8,05 (m, 2H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Etapa 3

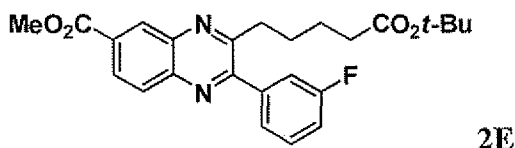
3-Cloro-2-(3-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo.



Una suspensión de **2C** (2,56 g, 8,58 mmol) y POCl₃ (23 ml) se agitó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La reacción se enfrió a TA y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se añadió lentamente hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir **2D** (2,00 g, rendimiento = 74 %): EM (M+H) = 317.

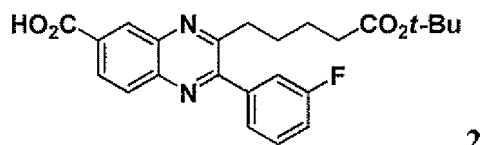
Etapa 4

3-(5-terc-Butoxi-5-oxopentil)-2-(3-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo.



A una solución de **1** (1,14 g, 7,30 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 14,6 ml, 7,30 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron **2D** (1,00 g, 3,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (310 mg, 0,380 mmol) y K₃PO₄ (1,88 g, 8,86 mmol). La suspensión se degasificó (3 x vacío/nitrógeno) y se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 %/heptano) para producir **2E** (1,43 g, rendimiento = >99 %): EM (M+H) = 439.

Etapa 5

Ácido 3-(5-*terc*-butoxi-5-oxopentil)-2-(3-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico

5

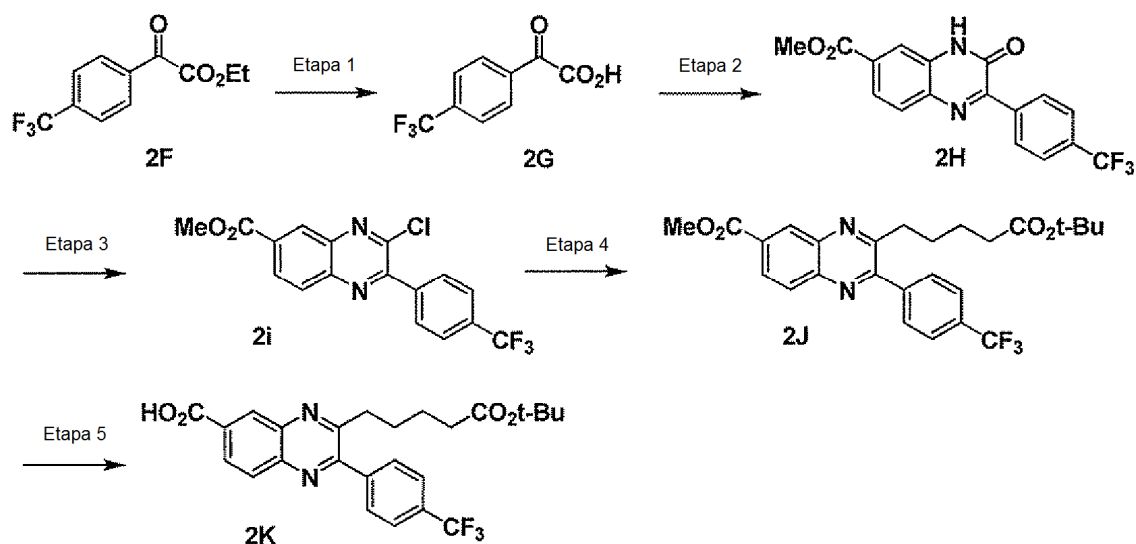
2

Una solución de **2E** (1,43 g, 3,16 mmol) y LiOH (265 mg, 6,32 mmol) en THF (20 ml) y agua (10 ml) se agitó a TA durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con heptano. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N, después se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir **2** (1,13 g, rendimiento = 84 %): EM (M+H) = 425.

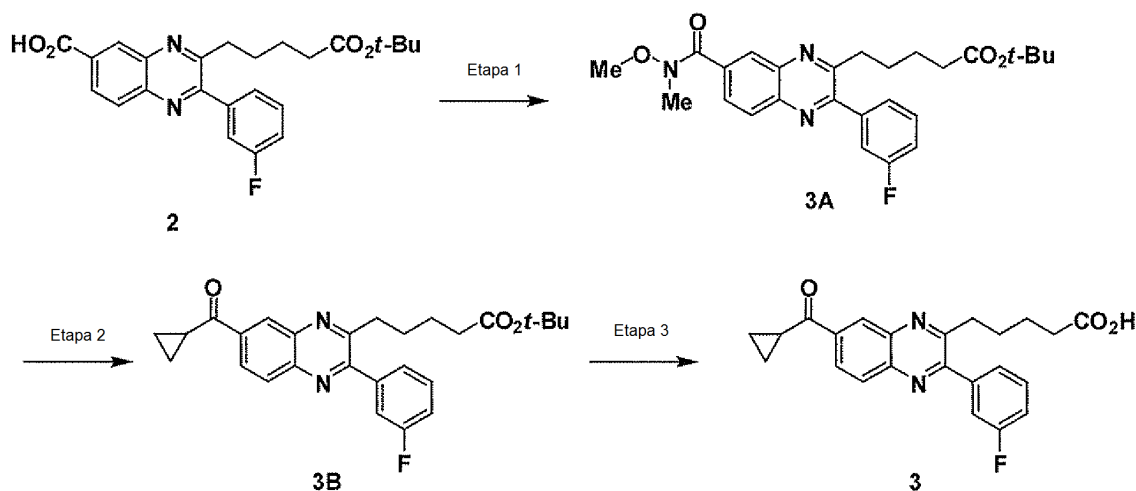
10

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente, se trató el compuesto **2F** con LiOH para proporcionar **2G** (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃ δ 8,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H)) y después se hizo reaccionar con 3,4-diaminobenzoato de metilo. La 3-oxo-quinoxalina **2H** resultante (EM: M+H = 349) se hizo reaccionar secuencialmente con POCl₃ (para proporcionar **2i**, EM: M+H = 367), acoplado con el compuesto **1** (para proporcionar **2J**, EM: M+H = 489), y se hidrolizó con LiOH para proporcionar **2K** (EM: M+H = 475)

15

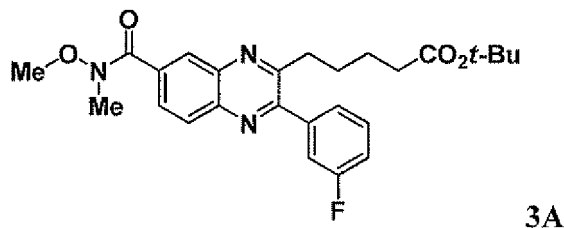


20 Ejemplo 3



Etapa 1

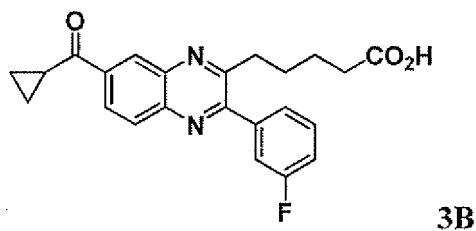
5-{3-(3-Fluorofenil)-7-[metoxi(metil)carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoato de *terc*-butilo.



Una solución de **2** (304 mg, 0,716 mmol), clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (175 mg, 1,79 mmol), diisopropiletilamina (0,62 ml, 3,56 mmol) y BOP-Cl (547 mg, 2,15 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agitó a TA durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 30 % al 50 %/heptano) para producir **3A** (308 mg, rendimiento = 92%): EM (M+H) = 468.

Etapa 2

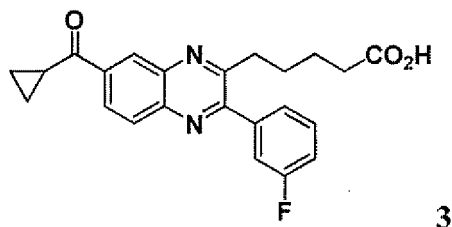
5-[7-(Ciclopropanocarbonil)-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il]pentanoato de *terc*-butilo.



A una solución en agitación de **3A** (150 mg, 0,321 mmol) en THF anhidro (1 ml) se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 1,93 ml, 0,965 mmol) a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se calentó a 10 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 %/heptano) para producir **3B** (102 mg, rendimiento = 71 %): EM (M+H) = 449.

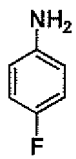
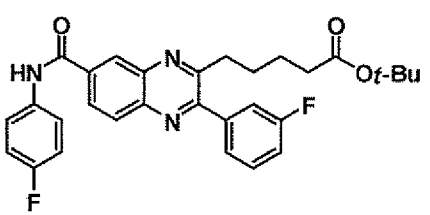
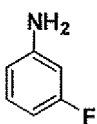
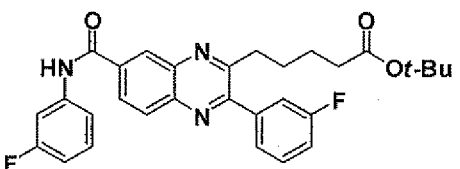
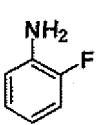
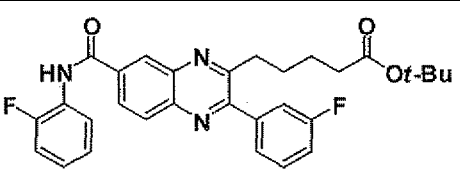
Etapa 3

Ácido 5-[7-(ciclopropanocarbonil)-3-(3-fluorofenil)quinoxalin-2-il]pentanoico.

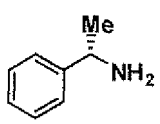
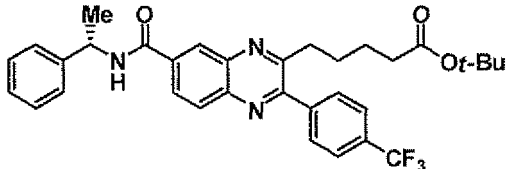
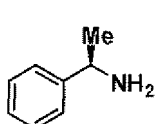
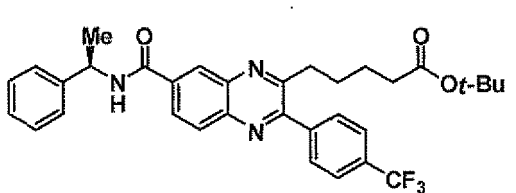
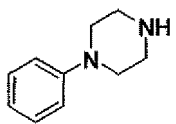
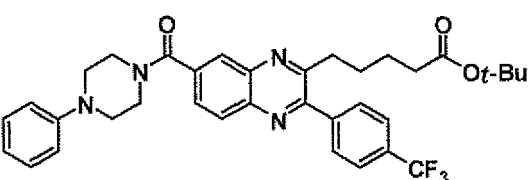
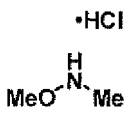
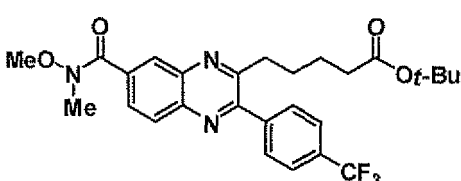


A una solución de **3B** (102 mg, 0,227 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1,5 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se concentró y el residuo se trituró con una mezcla de agua (0,1 ml), DCM (3 ml) y heptano (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y la torta de filtro se disolvió en 2:2:0,2 CH₃CN/H₂O/NH₄OH 1 M (2,2 ml), y se liofilizó para producir **3** (70 mg, rendimiento = 75 %): EM (M+H) = 393.

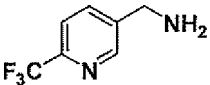
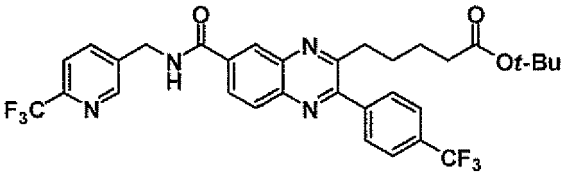
De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente 3A, se acopló el compuesto 2 con la amina apropiada para proporcionar los siguientes compuestos:

Número de compuesto	Pareja de acoplamiento	Compuesto	M+H
3C			518
3D			518
3E			518

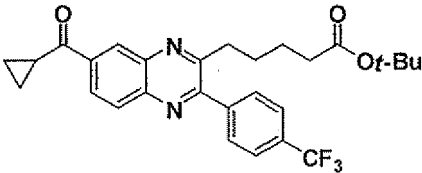
De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para **3A**, se acopló el compuesto **2K** con la amina apropiada para proporcionar los siguientes compuestos:

Número de compuesto	Pareja de acoplamiento	Compuesto	M+H
3F			578
3G			578
3H			619
3i			518

3J			579
3K			579
3L			656
3M			656
3N			656
3o			565
3P			565
3Q			565

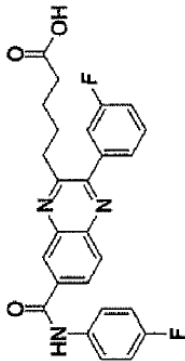
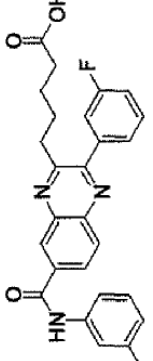
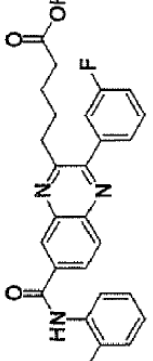
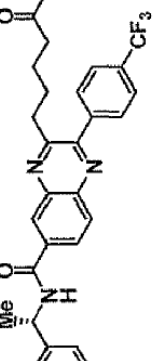
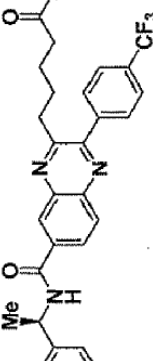
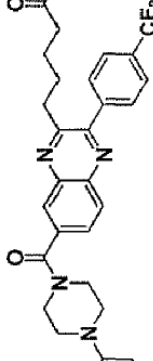
3R			633
-----------	---	--	-----

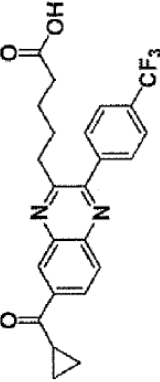
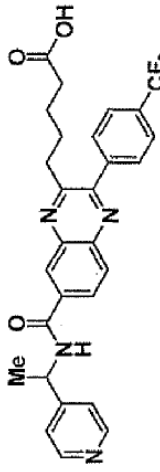
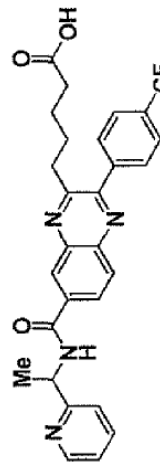
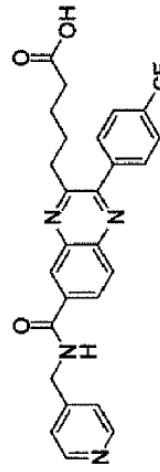
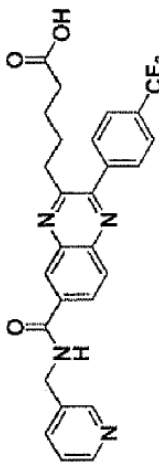
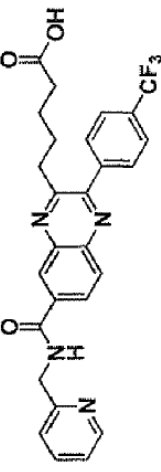
De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para **3B**, se hizo reaccionar el compuesto **3i** con bromuro de ciclopropilmagnesio bromuro para proporcionar el siguiente compuesto:

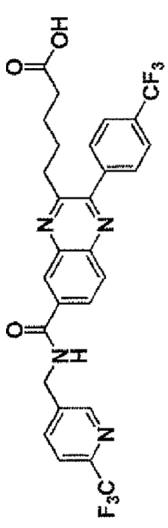
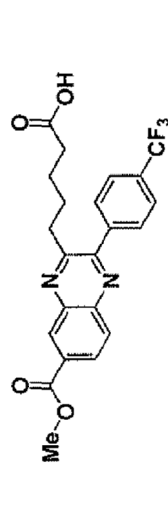
Número de compuesto	Material de partida	Compuesto	M+H
3S	3i		499

5

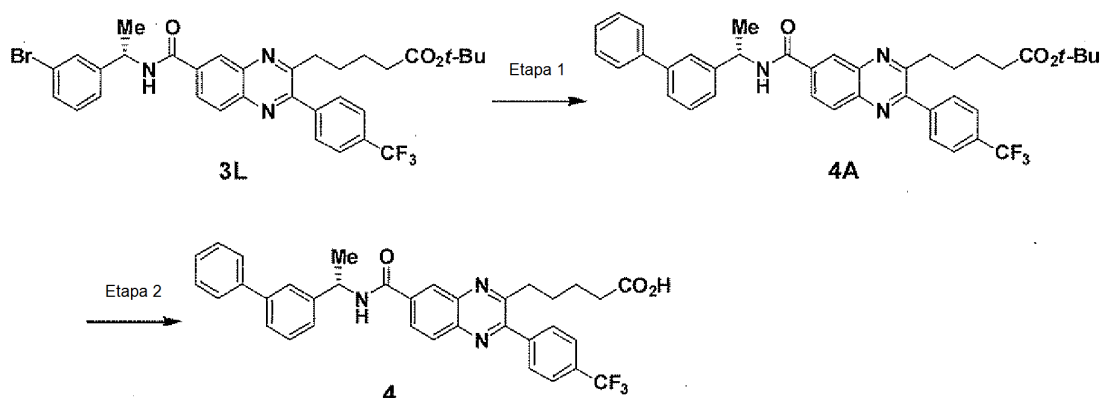
De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para el compuesto **3**, se prepararon los siguientes compuestos a partir de la desprotección TFA de los materiales de partida indicados (SM):

n.º	MP	Compuesto	M+H
3T	3C		462
3U	3D		462
3V	3E		462
3W	3F		522
3X	3G		522
3Y	3H		563

3Z	3S		ácido 7-(ciclopropilcarbonyl)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	443
3AA	3J		ácido 7-[[[1-(4-piridinil)etil]-amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalina-pentanoico	523
3AB	3K		ácido 7-[[[1-(2-piridinil)etil]-amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	523
3AC	3o		ácido 7-[[[4-(4-piridinilmetil)-amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	509
3AD	3P		ácido 5-(7-(3-ilmetilcarbamoil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	509
3AE	3Q		ácido 7-[[[2-(2-piridinilmetil)-amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	509

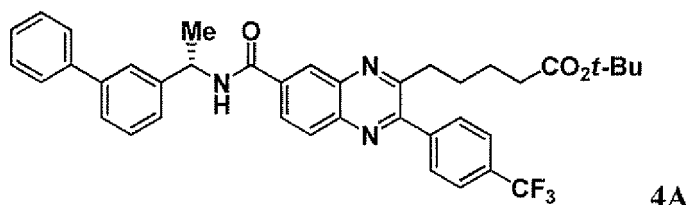
3AF	3R		ácido 3-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]metil]amino]-2-quinoxalina-pentanoico	577
3AG	2J		ácido 7-(metoxicarbonil)-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalina-pentanoico	433

Ejemplo 4



5 Etapa 1

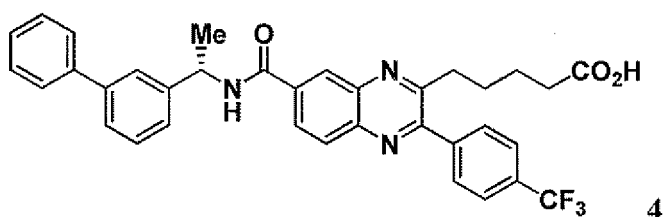
5-{7-[1-(Bifenil-3-il)etilcarbamoil]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]quinoxalin-2-il}pentanoato de (S)-*terc*-butilo.



Una solución en agitación de **3L** (59 mg, 0,090 mmol) ácido fenilborónico (11 mg, 0,090 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,46 mg, 0,005 mmol) y carbonato sódico (25 mg, 0,225 mmol) en tolueno (2 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a TA, se filtró a través de un lecho corto de CELITE, y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir **4A** (47 mg, rendimiento = 79%): EM (M+H) = 654.

Etapa 2

Ácido (S)-5-{7-[1-(bifenil-3-il)etilcarbamoil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]quinoxalin-2-il}pentanoico.



A una solución en agitación de **4A** (47 mg, 0,071 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml) y la solución se agitó durante 1,5 h a TA. Después de este tiempo, la reacción se concentró y el residuo se trituró con una mezcla de agua (0,1 ml), DCM (3 ml) y heptano (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración al vacío y la torta de filtro se disolvió en 2:2:0,2 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ 1 M (2,2 ml) y se liofilizaron para producir **4** (21 mg, rendimiento = 47%): EM (M+H) = 598.

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para **4A**, se prepararon los siguientes compuestos:

Número de compuesto	Material de partida	Compuesto	M+H
4B	3M		654
4C	3N		654

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para el compuesto 4, se prepararon los siguientes compuestos a través de una desprotección TFA de los materiales de partida indicados (SM):

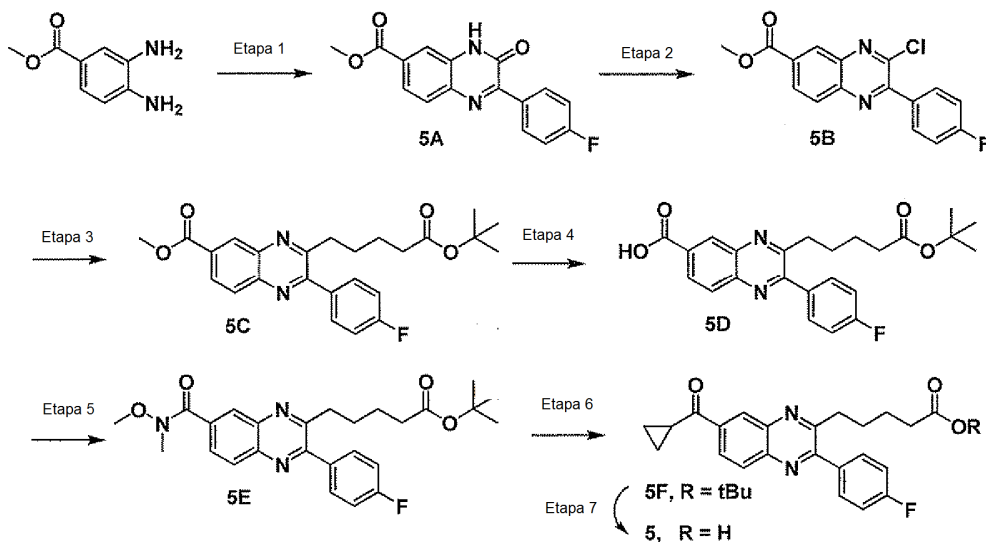
5

n.º	MP	Compuesto	Nombre	M+H
4D	4B		ácido 7-[[[1(R)-[1,1'-bifenil]-3-iletil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-2-quinoxalina-pentanoico	598
4E	4C		ácido 7-[[[1-[(1,1'-bifenil)-4-iletil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)-fenil]-2-quinoxalina-pentanoico	598

La mezcla racémica 4E se separó en una columna Chiralpak IC semi-preparativa (etanol al 15 % etanol-hexanos-dietilamina al 0,1 %) para proporcionar los enantiómeros puros 4F (Enantiómero 1, ee > 99 %, CLEM: M+H = 598) y 4G (Enantiómero 2, ee > 99 %, CLEM: M+H = 598).

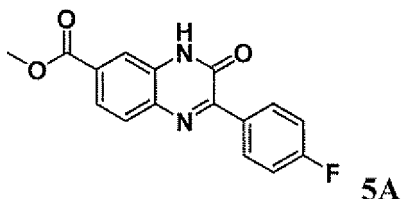
10

Ejemplo 5



Etapa 1

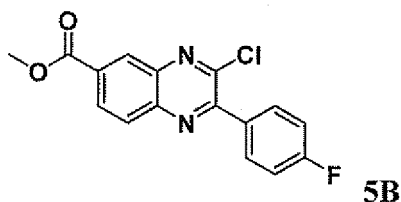
2-(4-Fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo.



A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacético (507 mg, 3,02 mmol, preparado a partir de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo como se ha descrito en el Ejemplo 2) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) se enfrió a 0 °C, se le añadió cloroformiato de etilo (0,29 ml, 3,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se añadió lentamente 3,4-diaminobenzoato de metilo (551 mg, 3,32 mmol) durante 50 minutos como una solución en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a TA durante 72 h. La reacción se concentró para retirar la mayoría del THF. El sólido se diluyó con Et₂O y agua y se enfrió a 0 °C. El sólido se filtró y se lavó con Et₂O (1 x 20 ml) y DCM (1 x 20 ml) para producir 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5A**, 665 mg; Rendimiento = 73,9 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s, 1H), 8,50-8,38 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 3,91 (s, 3H).

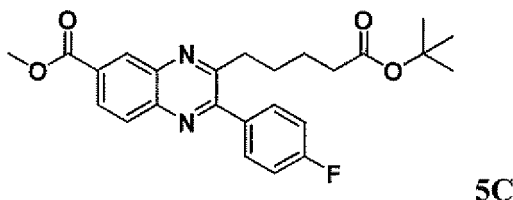
Etapa 2

3-Cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



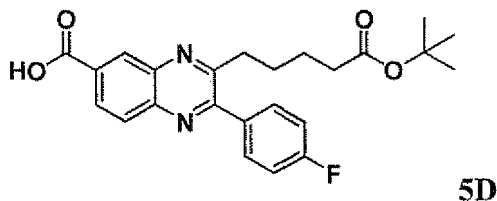
Una suspensión de 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-3,4-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5A**, 2,20 g, 7,38 mmol) cloruro de fosforilo (20 ml, 200 mmol) y se desgasificó y se agitó a 110 °C durante 40 h. La reacción se enfrió a TA, se concentró algo del exceso de POCl₃ y después se enfrió a 0 °C. La mezcla se diluyó con DCM y se añadió lentamente hielo. Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 50 %/hexanos) para producir 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5B**, 2,1 g; Rendimiento = 90 %), EM (M+H) = 317.

Etapa 3

3-(5-*terc*-Butoxi-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo.

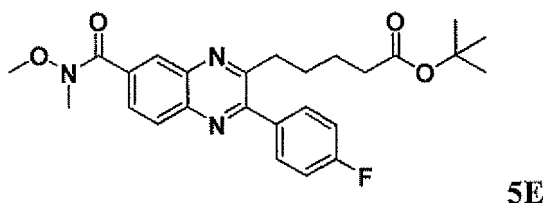
A una solución de pent-4-enoato de *terc*-butilo (1, 1,5 g, 9,8 mmol) en THF (10 ml, 100 mmol) enfriada a 0 °C, se le añadió 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano de 0,5 M en THF (19,6 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a TA durante 3 h. A esta solución se le añadieron 3-cloro-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5B**, 1,33 g, 4,20 mmol) complejo [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,423 g, 0,518 mmol) y fosfato potásico (2,5 g, 12 mmol). La solución resultante se desgasificó y se agitó a 60 °C durante 16 h. El filtrado se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 60 %/hexanos) para producir 3-(5-*terc*-butoxi-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5C**, 1,82 g; Rendimiento = 98%), EM (M+H) = 439.

Etapa 4

Ácido 3-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico.

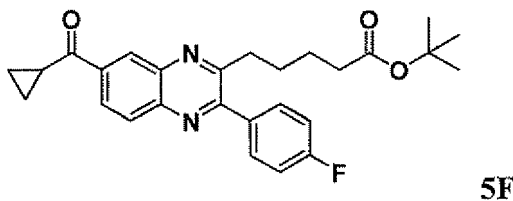
A una solución de 3-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**5C**, 1,82 g, 4,15 mmol) en THF (30 ml, 400 mmol) y agua (15 ml, 830 mmol) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (352 mg, 8,39 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h y se interrumpió con HCl 0,1 N. La reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se retiró. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir **5D** (1,67 g; Rendimiento = 94,8 %, EM: M+H = 425). El material se usó sin purificación.

Etapa 5

5-(3-(4-fluorofenil)-7-(metoxi(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo.

A una solución de ácido 3-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-2-(4-fluorofenil)quinoxalina-6-carboxílico en bruto (**5D**, 1,67 g, 3,93 mmol) clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (534 mg, 5,47 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,40 ml, 13,8 mmol) en DCM (40 ml, 600 mmol) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,802 g, 5,94 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,53 g, 7,98 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. La reacción se diluyó con HCl 0,3 N. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 100 %/hexanos) para producir 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(metoxi(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (**5E**, 1,50 g; Rendimiento = 81,5%), EM (M+H) = 468.

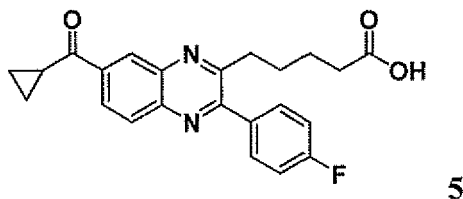
Etapa 6

5-(7-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo.

A una solución de 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(metoxi(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (**5E**, 80 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml, 20 mmol) enfriada a -40 °C se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5 M en THF (0,530 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos, calentándose gradualmente a 10 °C. La reacción se interrumpió con HCl diluido y se diluyó con DCM. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 70 %/hexanos) para producir 5-(7-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (**5F**, 58 mg; Rendimiento = 80%), EM (M+H) = 449.

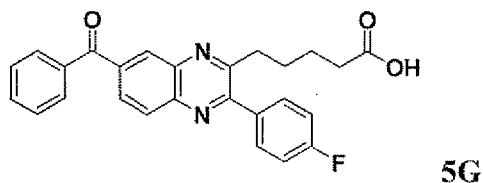
Etapa 7

ácido 5-(7-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico.



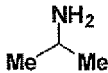
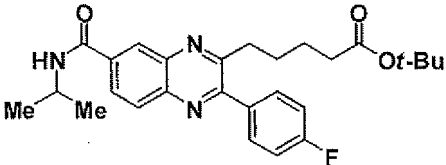
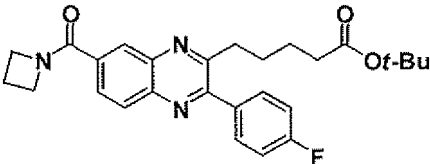
Una solución de 5-(7-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo (**5F**, 57 mg, 0,13 mmol) y TFA (0,4 ml, 5 mmol) en DCM (1,6 ml, 25 mmol) se agitó durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (10:90 a 100:00 CH₃CN/H₂O (TFA al 0,1 %)) para producir ácido 5-(7-(ciclopropanocarbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico (**5**). EM (M+H) = 393.

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente, el compuesto **5G** (EM, M+H = 429) se preparó a partir de **5E**:

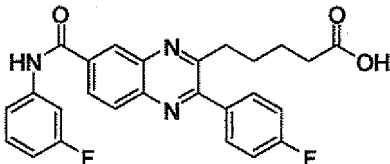
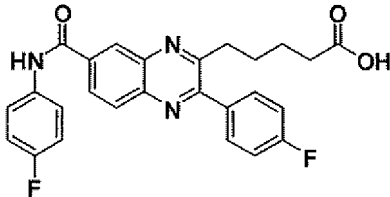
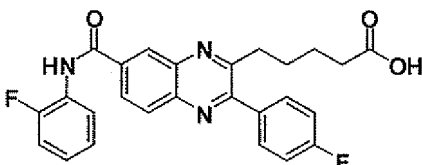
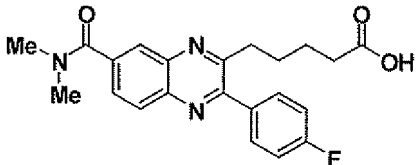
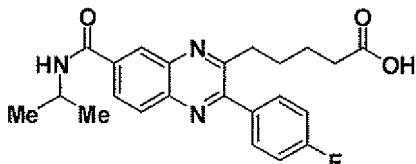
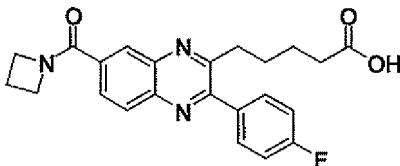


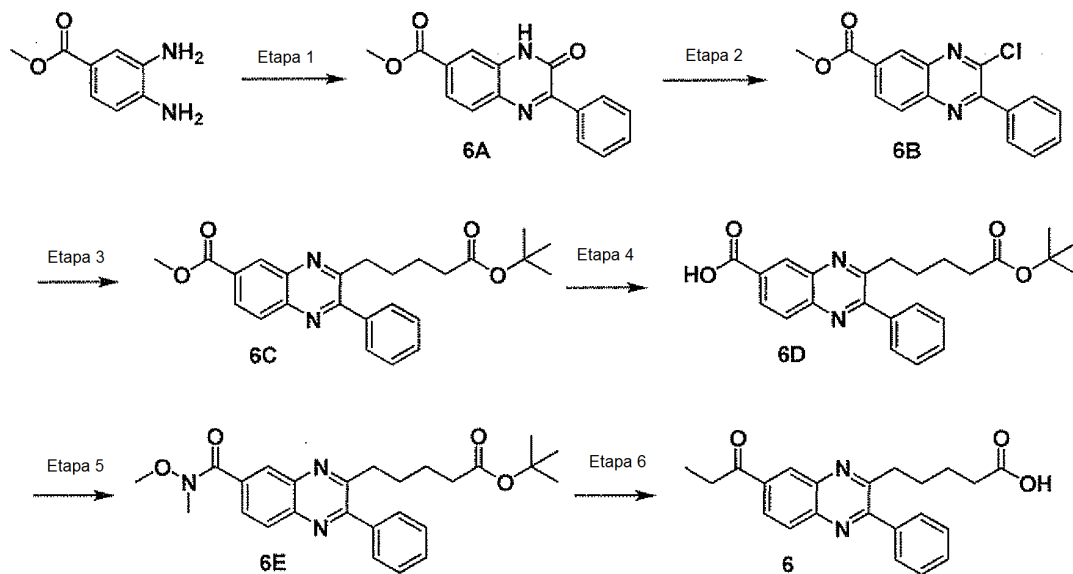
De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente para **3A**, el compuesto **5D** se acopló con la amina apropiada para proporcionar los siguientes compuestos:

Número de compuesto	Pareja de acoplamiento	Compuesto	M+H
5H			518
5i			518
5J			518
5K			452

5L			466
5M			464

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos a partir de la desprotección TFA de los materiales de partida indicados (SM):

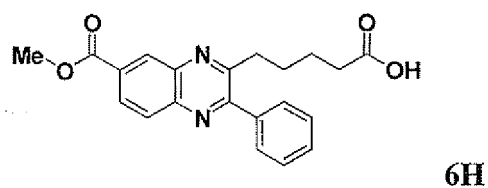
n.º	MP	Compuesto	Nombre	M+H
5N	5H		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(3-fluorofenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	462
5o	5i		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	462
5P	5J		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(2-fluorofenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	462
5Q	5K		ácido 7-[(dimetilamino)carbonyl]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	396
5R	5L		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(1-metiletil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	410
5S	5M		ácido 7-(1-azetidinilcarbonyl)-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	408

Ejemplo 6

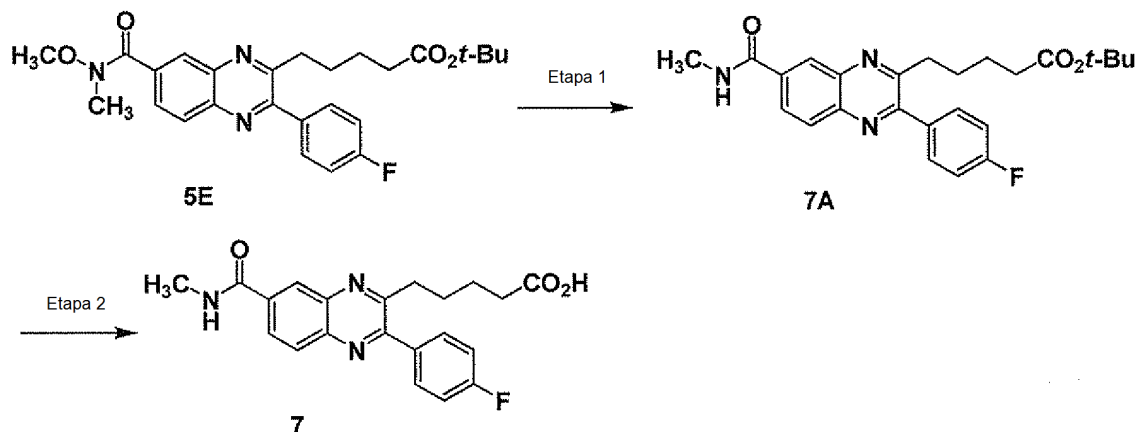
- 5 De una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar 3,4-diaminobenzoato de metilo con ácido 2-oxo-2-fenilacético. Después, se hizo avanzar el producto resultante **6A** hasta el compuesto a **6E**, que se usó para preparar los siguientes compuestos:

n.º	Compuesto	Nombre	M+H
6		ácido 7-(1-oxopropil)-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	363
6F		ácido 7-benzoil-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	411
6G		ácido 7-(ciclopropilcarbonyl)-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	375

- 10 De una manera similar a la que se ha descrito previamente, **6C** se desprotegió con TFA para proporcionar ácido 7-(metoxycarbonyl)-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico **6H** (EM, M+H = 365).

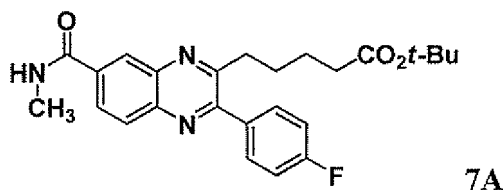


Ejemplo 7



5 Etapa 1

5-[3-(4-Fluorofenil)-7-(metilcarbamoi)quinoxalin-2-il]pentanoato de *tert*-butilo.



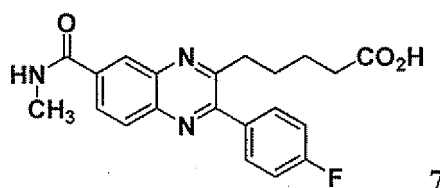
10

A una solución en agitación de **5E** (154 mg, 0,329 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió cloruro de *tert*-butilmagnesio (2 M en THF, 0,330 ml, 0,660 mmol) a -20 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 10 °C durante 40 min y después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 50% al 70 %/heptano) para producir **7A** (58 mg, rendimiento = 40%): EM (M+H) = 438.

15

Etapa 2

20 Ácido 5-[3-(4-Fluorofenil)-7-(metilcarbamoi)quinoxalin-2-il]pentanoico

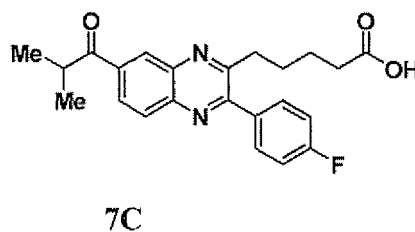
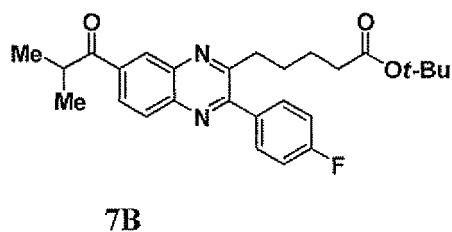


25

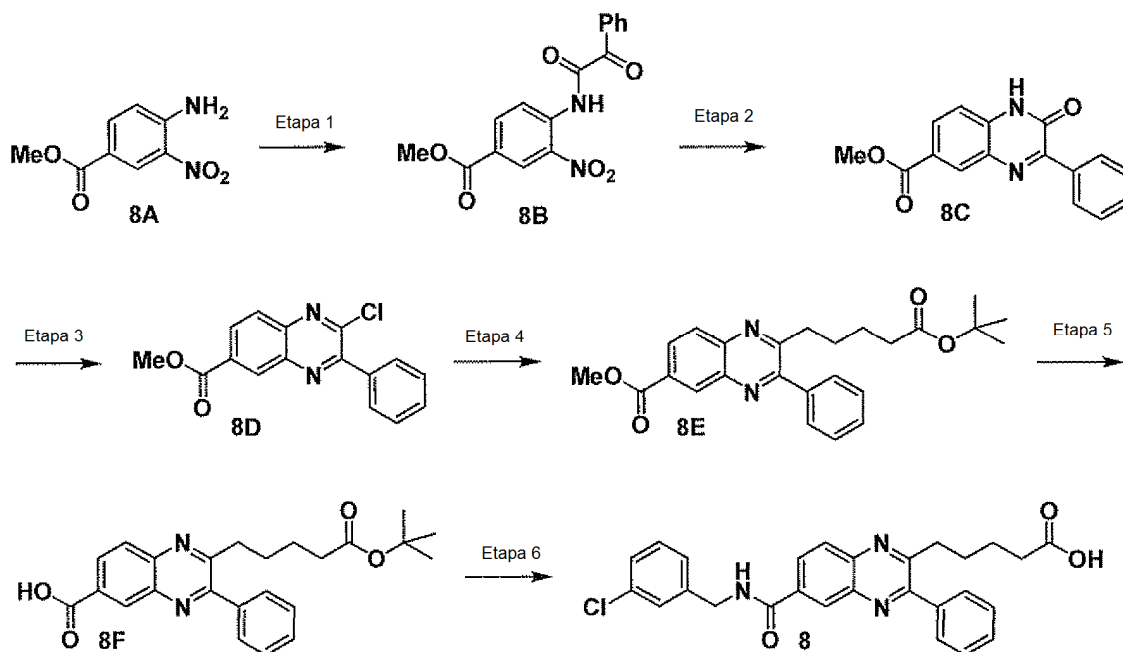
Una solución de **7A** (58 mg, 0,133 mmol) y TFA (1 ml) en DCM (2 ml) se agitó a TA durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH del 2 % al 10 %/DCM) y se liofilizó a partir de CH₃CN (2 ml), H₂O (1 ml), y NH₄OH 1 M (0,2 ml) para producir el ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(metilamino)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico **7** (43 mg, rendimiento = 81 %): EM (M+H) = 382.

30

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente, se hizo reaccionar el compuesto **5E** con bromuro de isopropilmagnesio para proporcionar **7B** (EM, M+H = 451) y después se desprotegió con TFA para proporcionar el ácido 3-(4-fluorofenil)-7-(2-metil-1-oxopropil)-2-quinoxalinapentanoico **7C** (EM, M+H = 395):

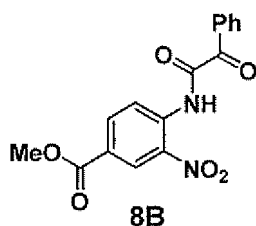


Ejemplo 8



5 Etapa 1

3-Nitro-4-[[oxo(fenil)acetil]amino]benzoato de metilo



10

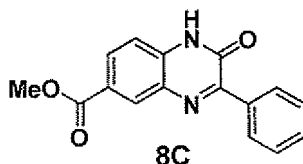
Tras la adición de DMF (0,030 ml, 0,382 mmol) a una solución enfriada de ácido benzoilfórmico (1,26 g, 8,41 mmol) en THF (19 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,74 ml, 8,4 mmol) (para dar un burbujeo vigoroso) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se dejó calentar a TA durante 2 h. Después, la solución de reacción se añadió gota a gota a una solución enfriada de 4-amino-3-nitrobenzoato de metilo (8A, 1,5 g, 7,7 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en THF (57 ml) a 0 °C y se dejó calentar a TA durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso (sat.). Después, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un sólido de color amarillo 8B.

15

Etapa 2

20

2-Oxo-3-fenil-1,2-dihidroquinoxalina-6-carboxilato de metilo.



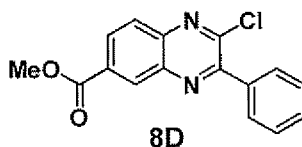
25

Una solución del sólido de color amarillo 8B (2,45 g, 7,46 mmol) y Pt/V (0,73 g, 0,037 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a TA durante 30 min. La reacción se filtró a través de CELITE y se concentró hasta un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc al 0-20 %/DCM) dio 8C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); EM (M+H) = 281.

30

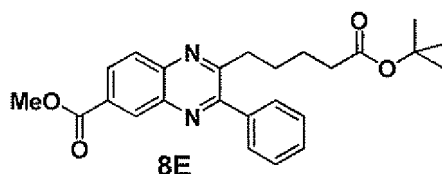
Etapa 3

2-Cloro-3-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo.



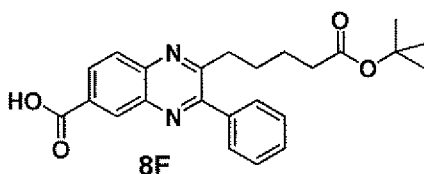
Una suspensión de **8C** (300 mg, 1,1 mmol) en POCl₃ (3 ml) se agitó durante una noche a 110 °C y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo con NaOH 1 N, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc al 0-50 %/DCM) dio **8D**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,55-7,56 (m, 3H), 4,02 (s, 3H); EM (M+H) = 299.

Etapa 4

2-(5-*terc*-Butoxi-5-oxopentil)-3-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo.

Una solución enfriada de pent-4-enoato de *terc*-butilo (1,230 mg, 1,47 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se cargó con una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (3,0 ml, 1,47 mmol) y se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se dejó calentar a TA durante 2,5 h, después se añadió a un matraz que contenía **8D** (110 mg, 0,368 mmol) PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39 mg, 0,048 mmol) y K₃PO₄ (190 mg, 0,88 mmol). La nueva solución se desgasificó durante 15 min por burbujeo de gas nitrógeno, se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y agua y después, las capas se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM. Los orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. La cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc al 0-50 %/hexanos) proporcionó **8E**. EM (M+H) = 421.

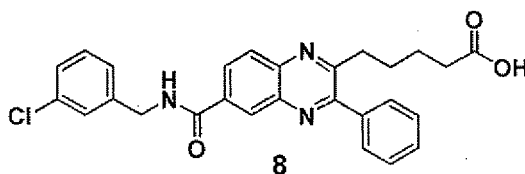
Etapa 5

Ácido 2-(5-*terc*-butoxi-5-oxopentil)-3-fenilquinoxalina-6-carboxílico.

Una solución del éster metílico **8E** (85 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de THF se cargó con una solución 1 M de LiOH en agua (1 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con HCl 1 N, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar **8F**. EM (M+H) = 407.

Etapa 6

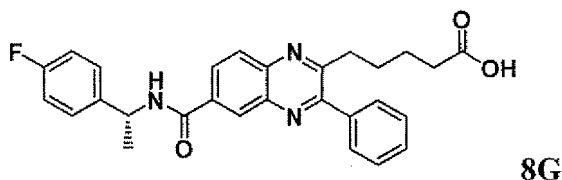
Ácido 5-(6-[(3-clorobencil)oxi]carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico.



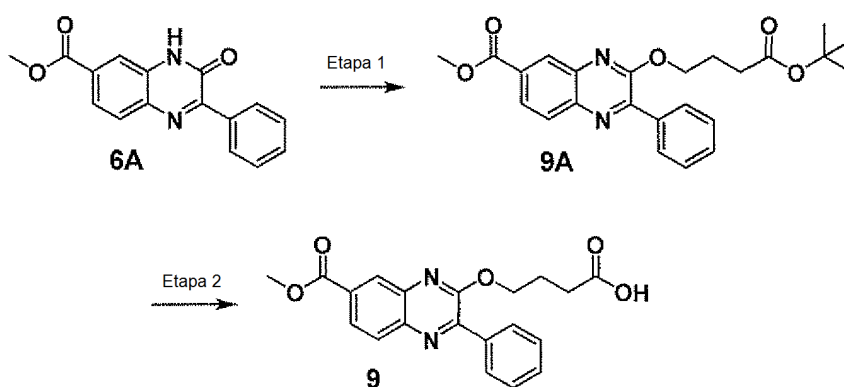
Una solución del ácido **8F** (20 mg, 0,049 mmol) 3-clorobencilamina (9 µl, 0,07 mmol) HOBT (11 mg, 0,074 mmol) y EDC (19 mg, 0,098 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a TA durante una noche. La reacción se cargó con TFA (160 µl) y se agitó durante 2 h y se concentró. La cromatografía de fase inversa (MeCN/agua) proporcionó el producto final

deseado 8. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 3H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H); EM (M+H) = 474.

- 5 De una manera similar a la que se ha descrito para la síntesis de **8**, el compuesto **8G** (EM, M+H = 472) se preparó acoplando el ácido 8F a (R)-1-(4-fluorofenil)-etanamina seguido de una desprotección TFA.



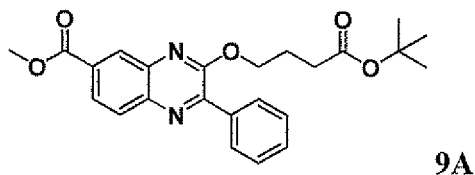
10 Ejemplos 9



Etapa 1

15

3-(4-*tert*-Butoxi-4-oxobutoxi)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo.

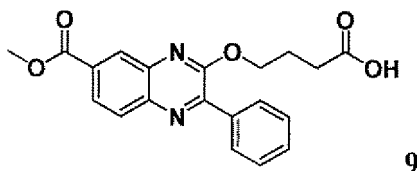


- 20 Una suspensión de **6A** (300 mg, 1,1 mmol) y Cs_2CO_3 (500 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de DMF se trató con 4-bromobutanoato de *tert*-butilo (300 mg, 1,3 mmol) y se agitó durante 3 horas a 100 °C. Se diluyó con DCM, se extrajo con HCl 2 N, agua, se secó, y se conc. La cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc al 0-100 %/hexanos) dio el producto de *O*-alquilación deseado **9A** junto con una pequeña cantidad de producto *N*-alquilado no deseado. EM (M+H) = 423.

25

Etapa 2

Ácido 4-[[7-(metoxicarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]oxi]butanoico.

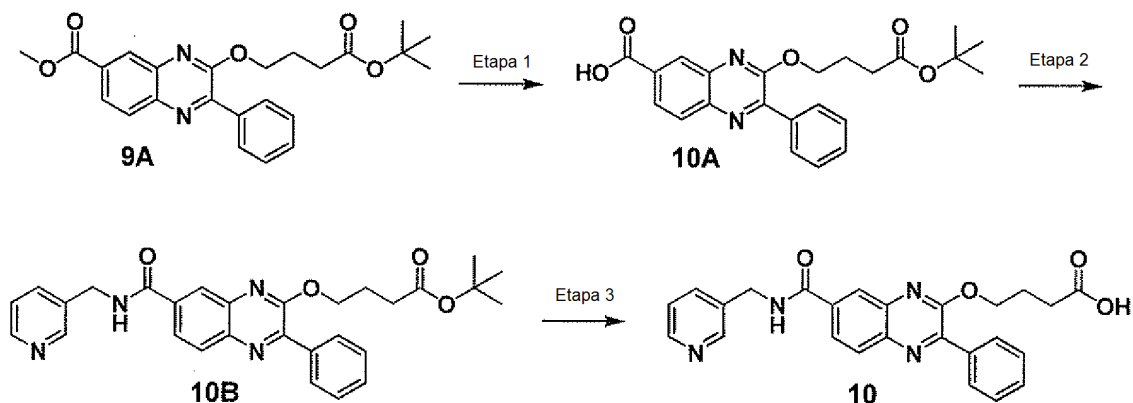


30

El éster *tert*-butilico **9A** (100 mg) se disolvió en 1 ml de DCM y 1 ml de TFA, se agitó 1 hora y se concentró. La cromatografía de fase inversa (MeCN/agua) proporcionó el producto del título deseado **9**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,2 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 4H), 7,54 (m, 3H), 4,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,04 (m, 2H); EM (M+H) = 367.

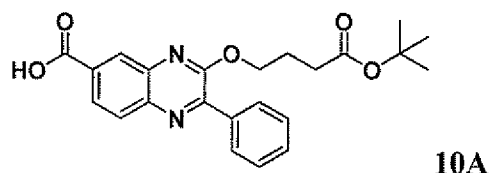
35

Ejemplo 10



5 Etapa 1

Ácido 3-(4-*tert*-butoxi-4-oxobutoxi)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico

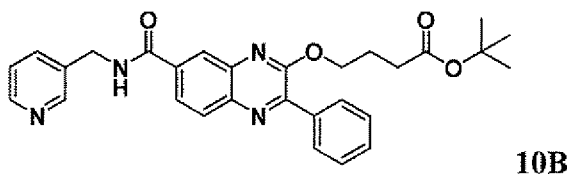


10

Una solución del éster metílico **9A** (200 mg, 0,47 mmol) en 3 ml de THF y 1 ml de agua se trató con LiOH (20 mg, 0,84 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con HCl 1 N, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el ácido intermedio **10A**.

15 Etapa 2

4-((3-Fenil-7-[(piridin-3-ilmetil)carbamoyl]quinoxalin-2-il)oxi)butanoato de *tert*-butilo.

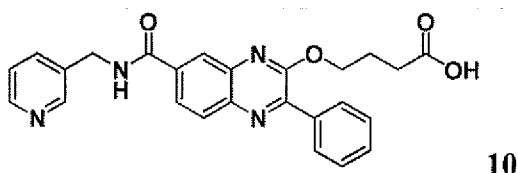


20

Una solución del ácido **10A** (20 mg, 0,05 mmol) 1-(piridin-3-il)metanamina (15 mg, 0,14 mmol), EDC (20 mg, 0,10 mmol) y HOBt (10 mg, 0,065 mmol) en 1 ml de DCM se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 2 N, NaOH 2 N y agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar **10B**.

25 Etapa 3

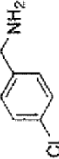
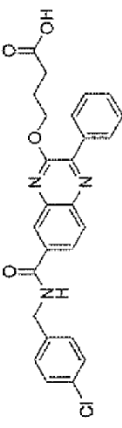
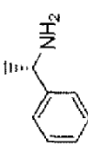
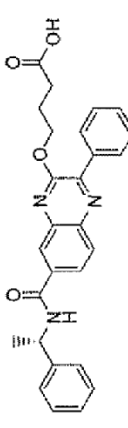
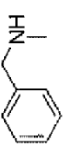
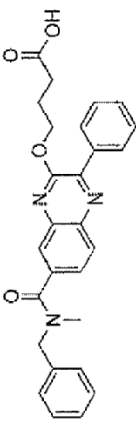
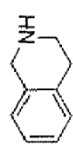
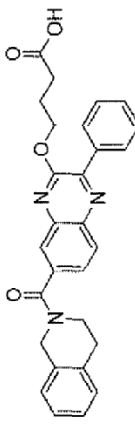
Ácido 4-((3-fenil-7-[(piridin-3-ilmetil)carbamoyl]quinoxalin-2-il)oxi)butanoico.



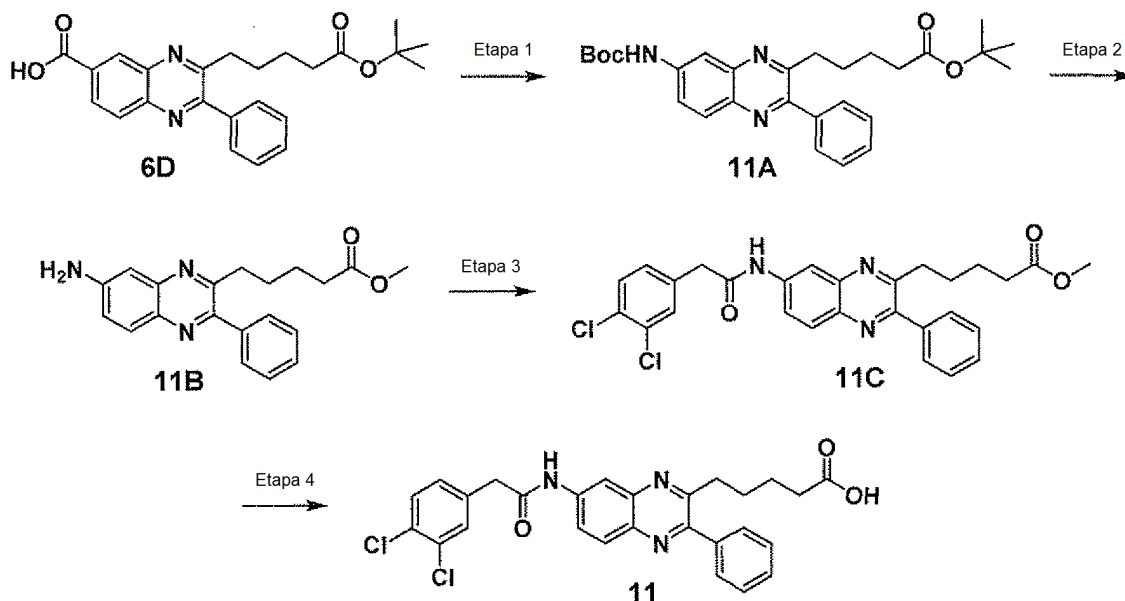
30

Una solución del intermedio del éster *tert*-butílico **10B** (24 mg) en 1 ml de DCM y 1 ml de TFA se agitó durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/agua) para proporcionar el ácido final **10**. EM (M+H) = 443.

35 De una manera similar a la que se ha descrito para la síntesis de **10**, los siguientes compuestos se prepararon acoplando el ácido **10A** al reactivo de amina apropiada seguido de una desprotección TFA:

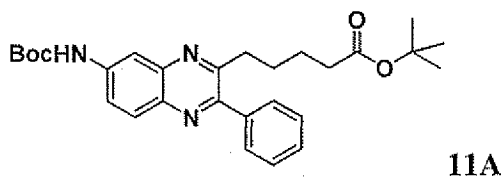
n.º	Reactivo	Estructura del compuesto	Nombre	M+H
10C			ácido 4-[(7-[(4-clorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)oxi]butanoico	476
10D			ácido 4-[(3-fenil-7-[(1S)-1-feniletil]carbamoil]quinoxalin-2-il)oxi]butanoico	456
10E			ácido 4-[(7-[bencil(metil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)oxi]butanoico	456
10F			ácido 4-[[7-(3,4-dihidroiso-quinolan-2(1H)-ilcarbonyl)-3-fenilquinoxalin-2-il]oxi]butanoico	468

Ejemplo 11



5 Etapa 1

5-{7-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoato de *tert*-butilo.



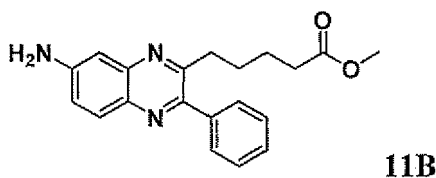
10

A un matraz que contenía ácido 3-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxílico **6D** (0,8 g, 1,97 mmol) se le añadieron *t*BuOH (13 ml), Et₃N (6,0 equiv.) y difenilfosforil azida (2,0 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió a TA y se concentró para retirar la mayoría del *t*BuOH, después se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄. La concentración y la cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15 %/CH₂Cl₂) dio **11A**. EM (M+H) = 478.

15

Etapa 2

20 5-(7-Amino-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoato de metilo.



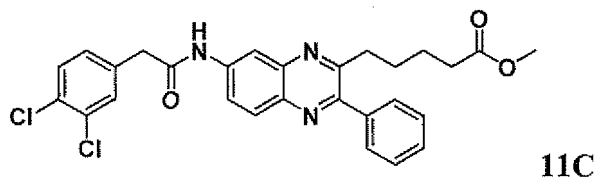
25

A una solución de 5-{7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoato de *tert*-butilo **11A** (0,5 g, 1,1 mmol) en DCM (6 ml) a TA se le añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se recogió en MeOH (0,15 M). Después, se añadió SOCl₂ (3 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y se interrumpió lentamente con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La concentración proporcionó el compuesto del título, que se contaminó mediante algunas impurezas leves. Este material **11B** se usó para la siguiente etapa sin purificación. EM (M+H) = 336.

30

Etapa 3

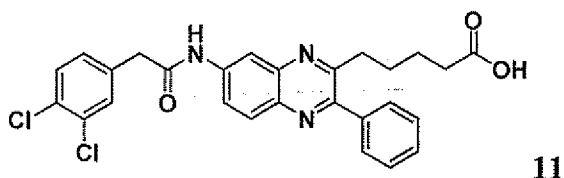
5- $\{7-[(3,4\text{-Diclorofenil})\text{carbonil}]\text{amino}\}$ -3-fenilquinoxalin-2-il) pentanoato de metilo.



A una solución de 5-(7-amino-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoato de metilo **11B** (50 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió ácido 3,4-diclorofenilacético (1,0 equiv.), base de Hunig (3,0 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y EDC (1,4 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se purificó sin tratamiento por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **11C**. EM (M+H) = 522.

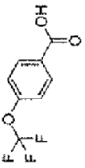
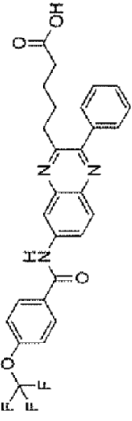
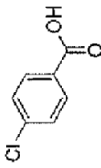
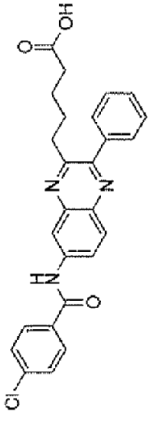
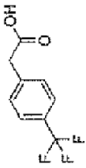
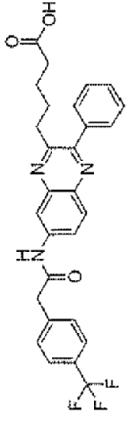
Etapa 4

Ácido 5- $\{7-[(3,4\text{-diclorofenil})\text{carbonil}]\text{amino}\}$ -3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico

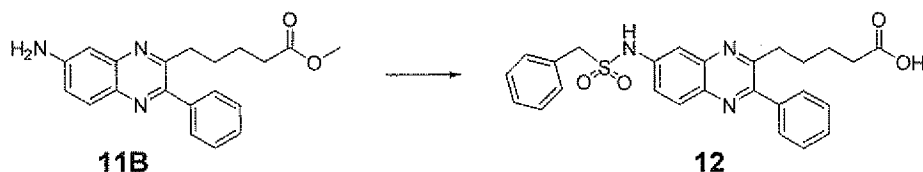


A una solución de 5- $\{7-[(3,4\text{-diclorofenil})\text{carbonil}]\text{amino}\}$ -3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoato de metilo **11C** (68 mg, 0,13 mmol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,7 ml) se le añadió NaOH 1 N (3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 4 h y después se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se purificó por cromatografía inversa (MeCN/agua) para proporcionar el ácido deseado **11**. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,0 (s a, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 4H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 2H). EM (M+H) = 508.

De una manera similar a la que se ha descrito para la síntesis de **11**, los siguientes compuestos se prepararon acoplando la anilina **11B** al reactivo ácido apropiado seguido de hidrólisis éster:

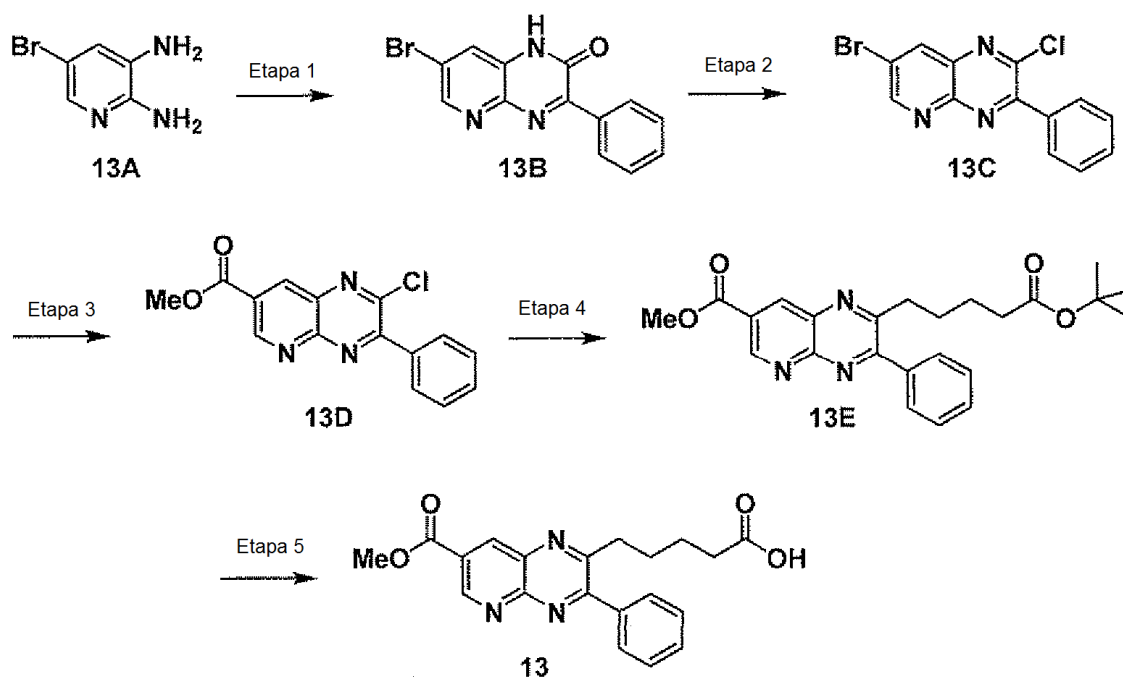
n.º	Reactivo	Estructura del compuesto	Nombre	M+H
11D			ácido 5-[3-fenil-7-({[4-(trifluoro-metoxi)fenil]carbonil-amino}quinoxalin-2-il)]-pentanoico	510
11E			ácido 5-(7-({[4-clorofenil]-carbonil]amino}-3-fenil-quinoxalin-2-il)pentanoico	460
11F			ácido 5-[3-fenil-7-({[4-(trifluorometil)fenil]acetil}amino}quinoxalin-2-il)]pentanoico	508

Ejemplo 12



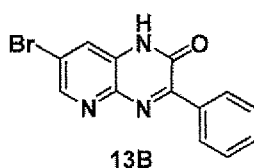
- 5 Se añadieron trietilamina (0,083 ml, 0,596 mmol) y cloruro d alfa-toluenosulfonilo (56,8 mg, 0,298 mmol) a 5-(7-amino-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoato de metilo (**11B**, 50 mg, 0,149 mmol) se agitaron en CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después, la reacción se concentró. El residuo después se diluyó con THF y después se añadieron NaOH (0,5 ml, 0,500 mmol) junto con MeOH (0,05). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Al día siguiente, la reacción se concentró al vacío y después se añadió HCl 1 N (0,5 ml) antes de que la reacción se concentrara de nuevo. El residuo después se diluyó con MeOH y se purificó (HPLC C18 de fase inversa que eluyó con TFA al 1 % gradiente de acetonitrilo/agua y después cromatografía en columna sobre gel de sílice Biotage SNAP KP-Sil de 10 g, que eluyó con EtOAc/hexanos y se lavó abundantemente con MeOH al 5 %/acetato de etilo) para proporcionar ácido 5-{7-[(bencilsulfonil)amino]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico (**12**). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 6H), 4,44 (s, 2H), 3,02 (dd, J = 17,3, 9,5 Hz, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H). EM (M+H) = 476.
- 10
- 15

Ejemplos 13



Etapa 1

7-Bromo-3-fenilpirido[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona

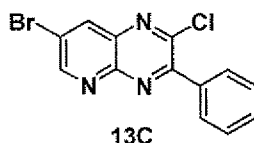


A una solución de ácido benzoilfórmico (4,0 g, 27 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió DMF catalítica (0,05 equiv.), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (1,0 equiv.) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en THF (20 ml) y la solución resultante se añadió lentamente a una mezcla de 5-bromopiridina-2,3-diamina (**13A**, 1,0 equiv.) y Et₃N (1,0 equiv.) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min, después a TA durante 2 h, después se calentó a reflujo

durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO₃ acuoso y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Al aceite viscoso de color oscuro resultante se le añadió CH₂Cl₂ (~80 ml), se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se filtró y el sólido de color pardo obtenido se lavó con CH₂Cl₂ para dar **13B**, que se contaminó mediante algunas impurezas leves. Este material se usó para la siguiente etapa sin purificación. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,7 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H). EM (M+H) = 302.

Etapa 2

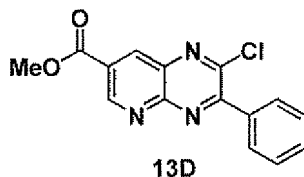
7-Bromo-2-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina.



A un matraz que contenía 7-bromo-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona (**13B**, 1,2 g, 4,0 mmol) se le añadió oxiclورو de fósforo (20 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió lentamente en un vaso de precipitados que contenía una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O salmuera, se secaron sobre MgSO₄. La concentración y la purificación por cromatografía ultrarrápida **13C** se contaminó por algunas impurezas leves. El compuesto del título puro se obtuvo a través de la recrystalización de EtOAc. EM (M+H) = 320.

Etapa 3

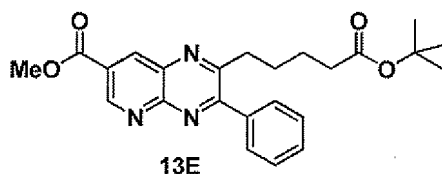
2-Cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina-7-carboxilato de metilo.



A un matraz que contenía una solución de 7-bromo-2-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina (**13C**, 1 g, 3,1 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadieron Et₃N (10 ml) y MeOH (10 equiv.). La mezcla se desgasificó burbujeando N₂ durante 10 min. Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,1 equiv.) y xanphos (0,2 equiv.) y un globo relleno con CO (g) se conectó al matraz de reacción a través de un adaptador de tres vías. La mezcla se puso al vacío y se volvió a rellenar con CO(g) tres veces a partir del globo de CO(g). Después, la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄. La concentración y la cromatografía ultrarrápida proporcionó **13D**. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 9,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 7,54-7,60 (m, 3H), 4,07 (s, 3H). EM (M+H) = 300.

Etapa 4

2-(5-*terc*-Butoxi-5-oxopentil)-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina-7-carboxilato de metilo.



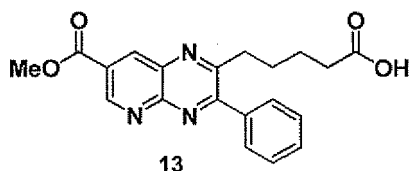
A una solución de pent-4-enoato de *terc*-butilo (0,47 g, 3,0 mmol) en 3 ml de THF a 0 °C se le añadió gota a gota 9-BBN 0,5 M en THF (1,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después a TA durante 3 h.

A un recipiente de reacción de microondas que contenía 2-cloro-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina-7-carboxilato de etilo (**13D**, 0,28 g, 0,95 mmol) en THF (0,3 M) se le añadieron K₃PO₄·H₂O (2,5 equiv.), y una solución del reactivo de 9-BBN de alquilo del bote anterior (1,8 equiv.). La mezcla se desgasificó burbujeando argón durante 10 min. Después, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,08 equiv.) y S-Phos (0,16 equiv.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con NaHCO₃ ac. y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados

se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 . La concentración y la cromatografía ultrarrápida dio **13E**. EM (M+H) = 422.

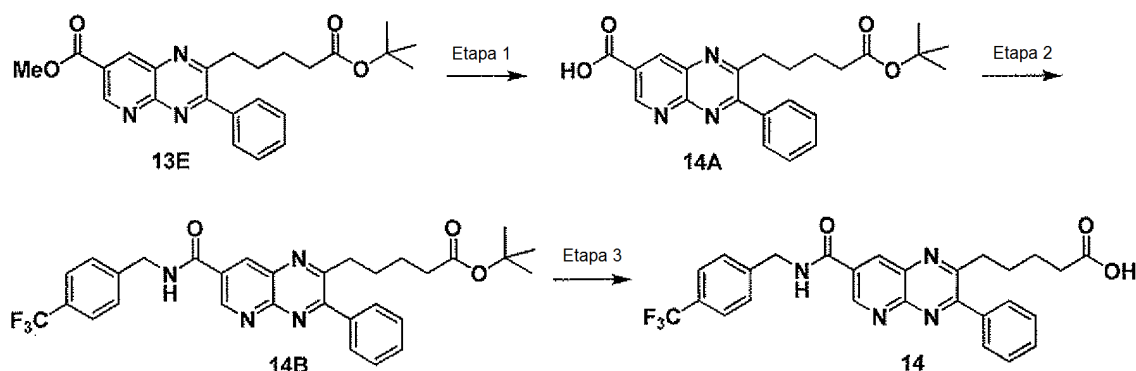
Etapa 5

Ácido 5-[7-(metoxicarbonil)-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazin-2-il]pentanoico



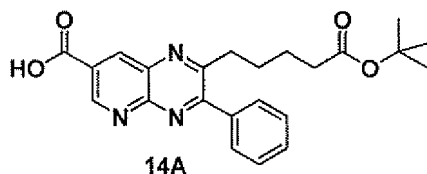
- 10 A una solución de 2-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-3-fenilpirido[2,3-*b*] pirazina-7-carboxilato de metilo (**13E**, 35 mg, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró y se añadió una cantidad mínima de THF. El compuesto del título **13** precipitó y se recogió a través de filtración. EM (M+H)=366.

15 Ejemplo 14



Etapa 1

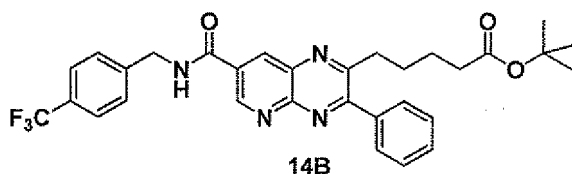
2-(5-*tert*-Butoxi-5-oxopentil)-3-fenilpirido[2,3-*b*]pirazina-7-carboxilato de metilo.



- 25 A una solución de 2-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-3-fenilpirido[2,3-*b*] pirazina-7-carboxilato de metilo (**13E**, 0,25 g, 0,60 mmol) en una mezcla de THF/ H_2O (3,0 ml/1,5 ml) se le añadió LiOH (2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y H_2O , y se acidificó con HCl 1 N a pH = 3-4. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . La concentración proporcionó el ácido carboxílico **14A** deseado, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

5-(3-Fenil-7-[[4-(trifluorometil)bencil]carbamoil]pirido[2,3-*b*]pirazin-2-il]pentanoato de *tert*-butilo.

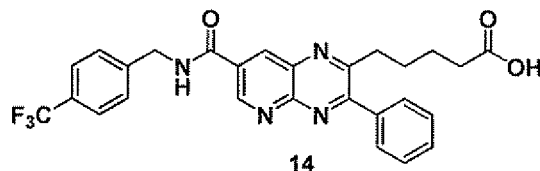


A un matraz que contenía el ácido carboxílico **14A** (40 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,05) se le añadieron amina (1,5 equiv.), base de Hunig (3,0 equiv.), HOBT (1,7 equiv.) y EDC (1,3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **14B**. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 9,49 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46-7,63 (m, 10H), 7,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H). EM (M+H) = 565.

5 Etapa 3

Ácido 5-(3-fenil-7-[[4-(trifluorometil)bencil]carbamoil]pirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)pentanoico

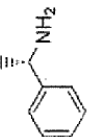
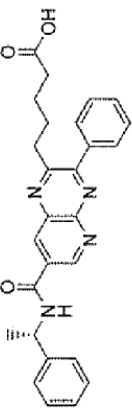
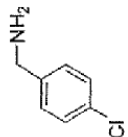
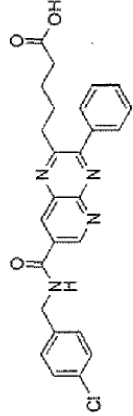
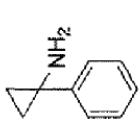
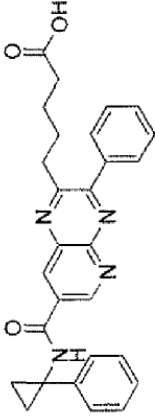
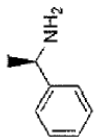
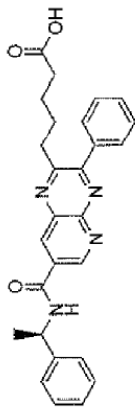
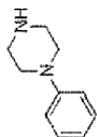
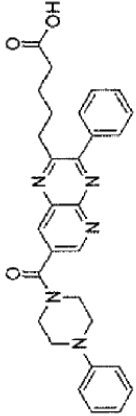
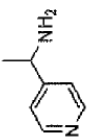
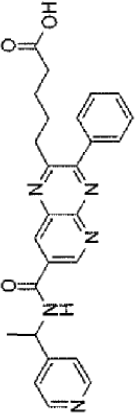


10

A una solución de 5-(3-fenil-7-[[4-(trifluorometil)bencil]carbamoil]pirido[2,3-*b*]pirazin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (**14B**, 41 mg, 0,07 mmol) en DCM (2 ml) a TA se le añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró y el compuesto del título **14** precipitó después de la adición de una cantidad mínima de Et_2O , que se recogió por filtración. EM (M+H) = 509.

15

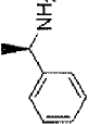
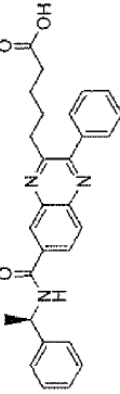
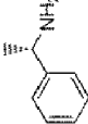
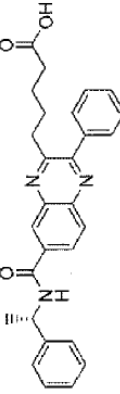
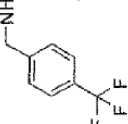
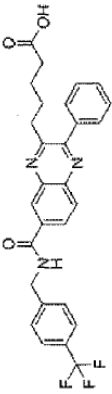
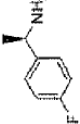
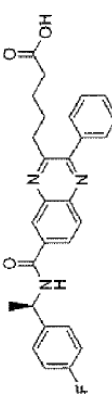
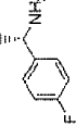
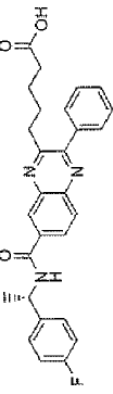
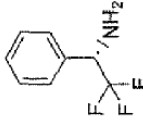
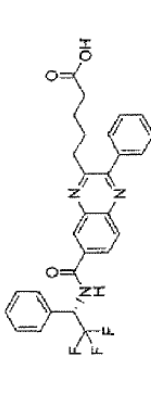
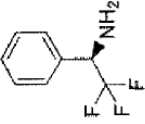
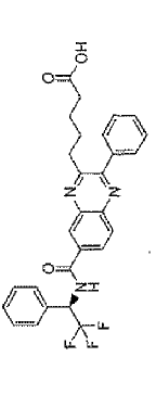
De una manera similar a la que se ha descrito para la síntesis de **14**, los siguientes compuestos se prepararon acoplando el ácido **14A** al reactivo de amina apropiada seguido de una desprotección TFA:

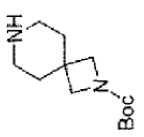
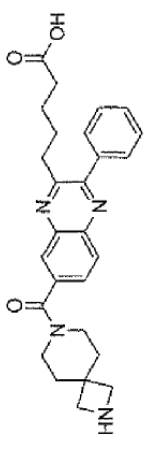
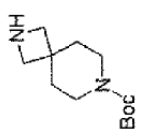
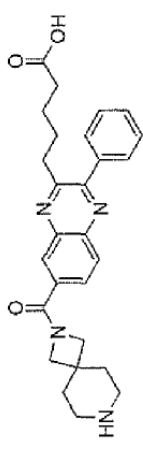
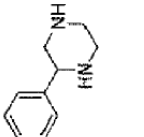
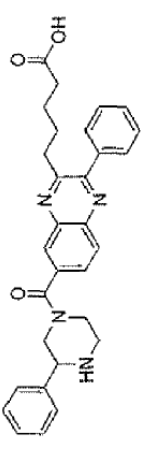
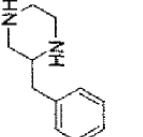
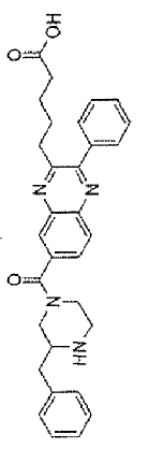
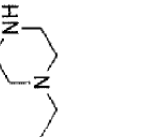
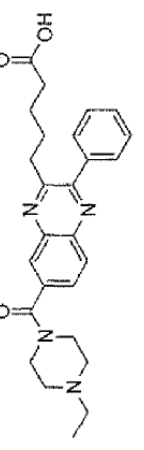
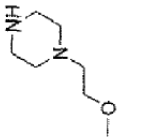
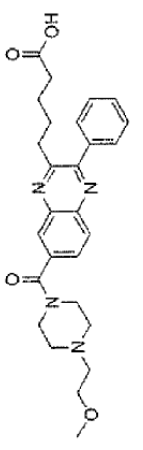
n.º	Reactivo	Estructura del compuesto	Nombre	M+H
14C			ácido 5-(3-fenil-7-[(1S)-1-feniletíl]carbamoíl)pirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico	455
14D			ácido 5-{7-[(4-clorobencil)-carbamoíl]-3-fenilpirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico	475
14E			ácido 5-{3-fenil-7-[(1-fenilciclopropil)carbamoíl]-pirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico	467
14F			ácido 5-(3-fenil-7-[(1R)-1-feniletíl]carbamoíl)pirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico	455
14G			ácido 5-(3-fenil-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboníl]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico	496
14H			ácido 5-{3-fenil-7-[(1-piridin-4-iletil)carbamoíl]pirido[2,3-b]pirazin-2-yl}pentanoico	456

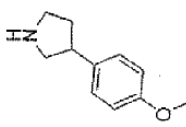
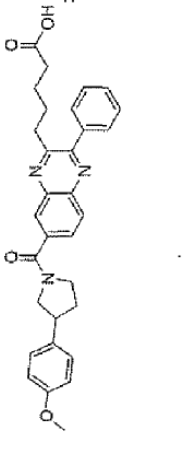
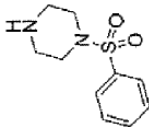
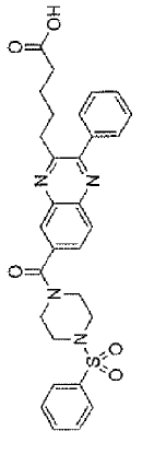
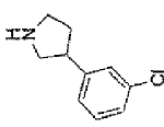
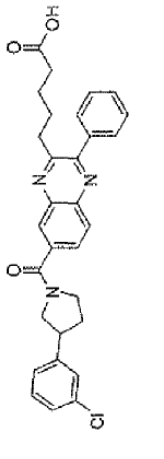
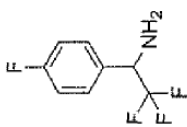
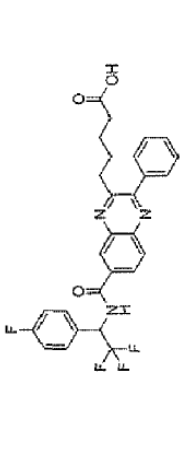
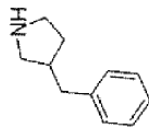
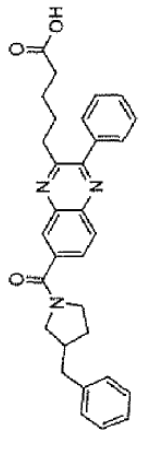
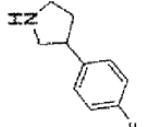
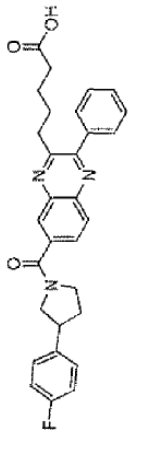
Ejemplo 15

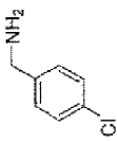
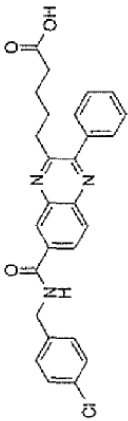
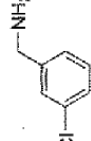
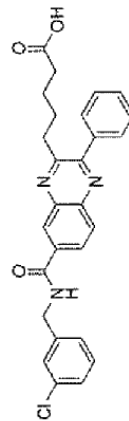
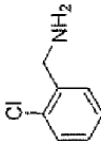
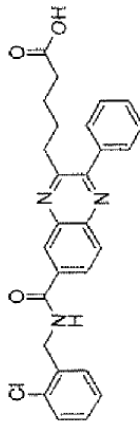
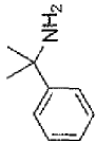
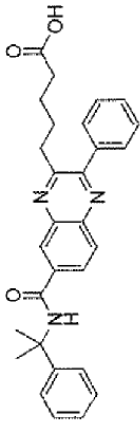
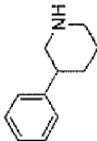
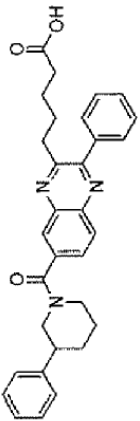
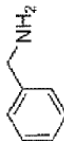
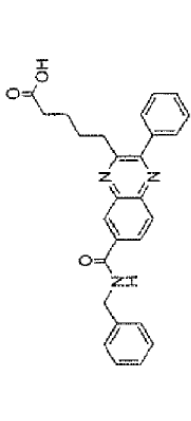
De una manera similar a la que se ha descrito para la síntesis de **3A**, los siguientes compuestos se prepararon mediante el acoplamiento del ácido **6D** al reactivo de amina apropiado seguido de una desprotección TFA:

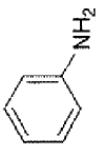
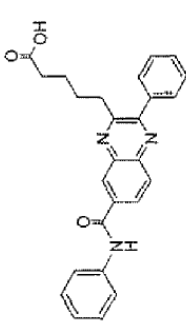
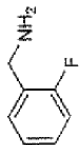
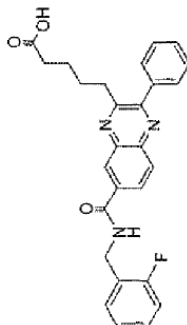
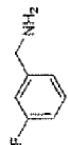
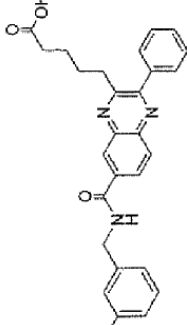
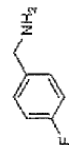
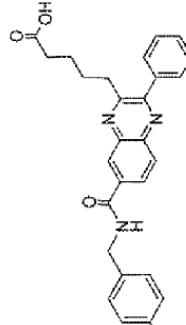
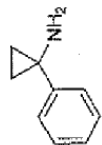
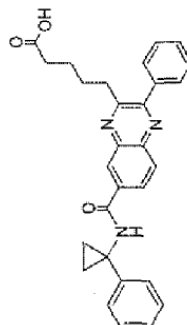
5

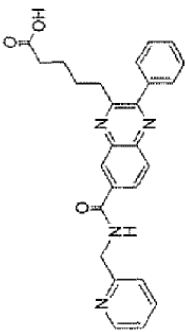
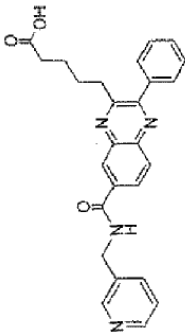
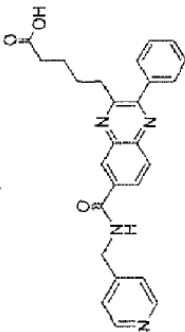
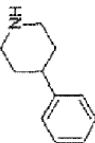
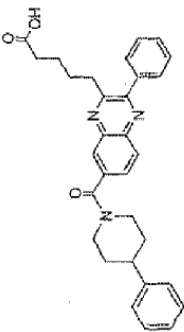
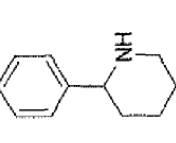
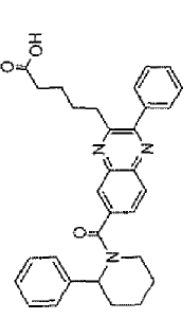
n.º	Reactivo	Estructura del compuesto	Nombre	M+H
15A			ácido 5-(3-fenil-7-[[[(1R)-1-feniletil]carbamoil}quinoxalin-2-il)]pentanoico	454
15B			ácido 5-(3-fenil-7-[[[(1S)-1-feniletil]carbamoil}quinoxalin-2-il)]pentanoico	454
15C			ácido 5-(3-fenil-7-[[[4-(trifluorometil)]bencil]carbamoil}quinoxalin-2-il)]pentanoico	508
15D			ácido 5-(7-[[[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il)]pentanoico	472
15E			ácido 5-(7-[[[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il)]pentanoico	472
15F			ácido 5-(3-fenil-7-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]carbamoil}quinoxalin-2-il)]pentanoico	508
15G			ácido 5-(3-fenil-7-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]carbamoil}quinoxalin-2-il)]pentanoico	508

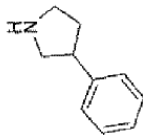
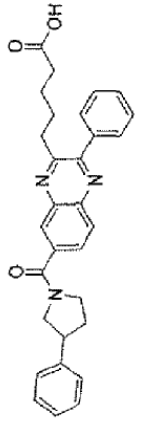
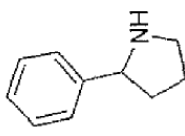
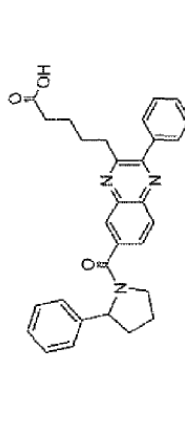
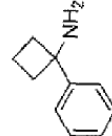
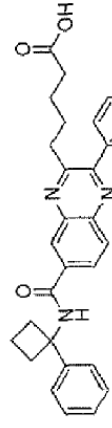
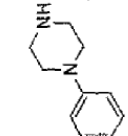
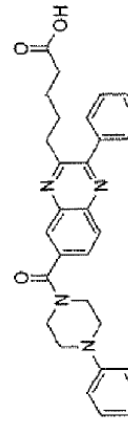
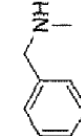
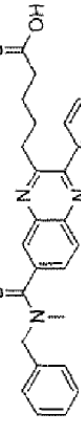
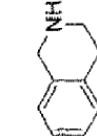
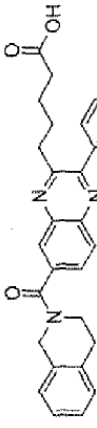
15H			ácido 5-[7-(2,7-diazaespiro-[3,5]non-7-ilcarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	459
15i			ácido 5-[7-(2,7-diazaespiro-[3,5]non-2-ilcarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	459
15J			ácido 5-{3-fenil-7-[(3-fenilpiperazin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	495
15K			ácido 5-{7-[(3-bencilpiperazin-1-il)carbonil]-3-fenil-quinoxalin-2-il}pentanoico	509
15L			ácido 5-{7-[(4-etilpiperazin-1-il)carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il}penianoico	447
15M			ácido 5-(7-{[4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-il]-carbonil}-3-fenil-quinoxalin-2-il)pentanoico	477

15N			ácido 5-(7-[(3-(4-metoxi-fenil)pirrolidin-1-il)-carbonil]-3-fenilquin-oxalin-2-il)pentanoico	510
15o			ácido 5-(3-(7-{[4-(fenilsulfonil)piperazin-1-il]carbonil}quinoxalin-2-il)pentanoico	559
15P			ácido 5-(7-[(3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il)-carbonil]-3-fenil-quinoxalin-2-il)pentanoico	514
15Q			ácido 5-(3-fenil-7-{[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil}-quinoxalin-2-il)pentanoico	526
15R			ácido 5-(7-[(3-bencilpirrolidin-1-il)carbonil]-3-fenil-quinoxalin-2-il)pentanoico	494
15S			ácido 5-(7-[(3-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il)carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)-pentanoico	498

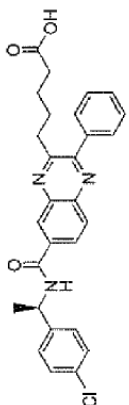
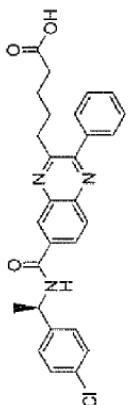
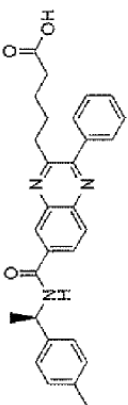
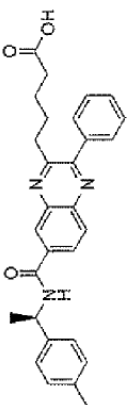
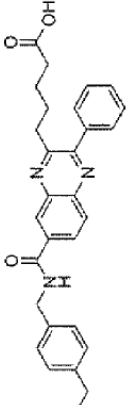
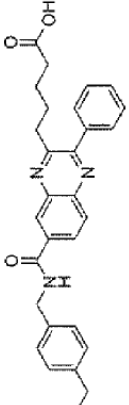
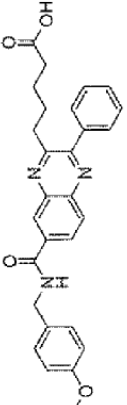
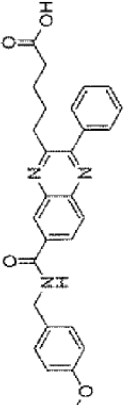
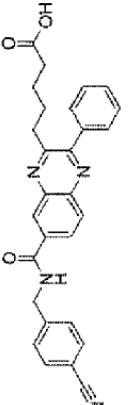
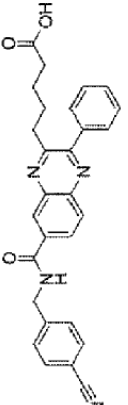
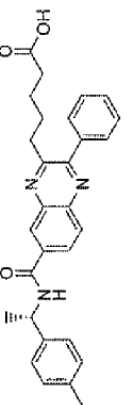
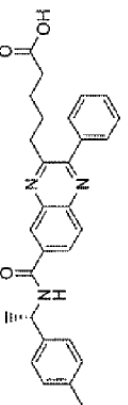
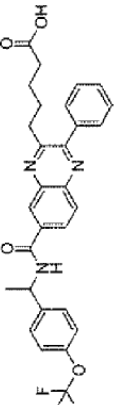
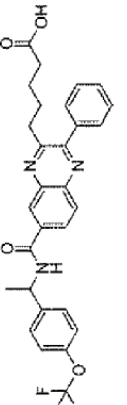
15T			ácido 5-{7-[(4-clorobencil)-carbamoil]-3-fenil-quinoxalin-2-il}pentanoico	474
15U			ácido 5-{7-[(3-clorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	474
15V			ácido 5-{7-[(2-clorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	474
15X			ácido 5-{7-[(1-metil-1-feniletil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	468
15Y			ácido 5-{3-fenil-7-[(3-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	494
15Z			ácido 5-[7-(bencilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	440

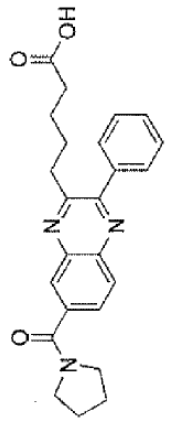
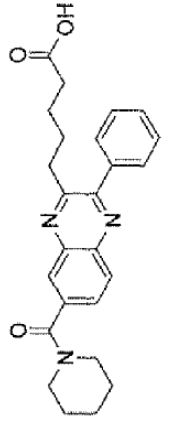
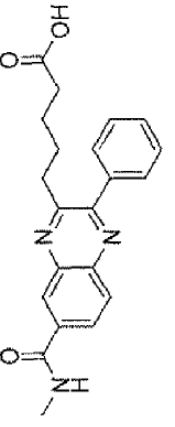
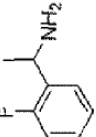
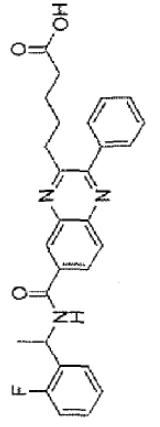
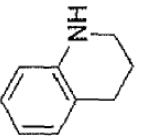
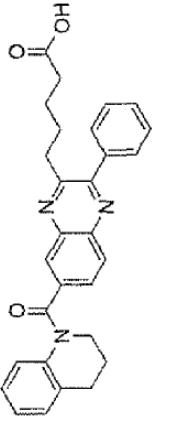
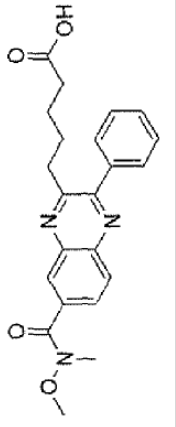
15AA			ácido 5-[3-fenil-7-(fenilcarbamoil)quinoxalin-2-il]pentanoico	426
15AB			ácido 5-{7-[(2-fluorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	458
15AC			ácido 5-{7-[(3-fluorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	458
15AD			ácido 5-{7-[(4-fluorobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	458
15AE			ácido 5-{3-fenil-7-[(1-fenilcidopropil)carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico	466

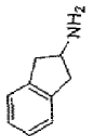
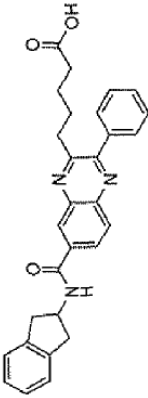
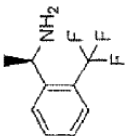
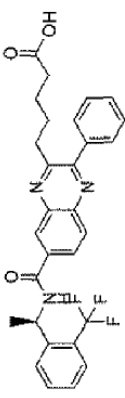
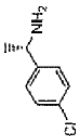
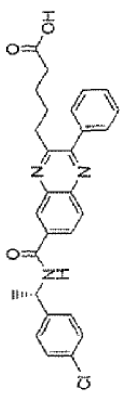
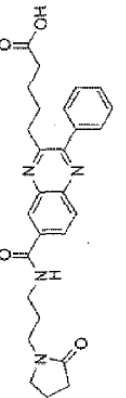
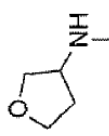
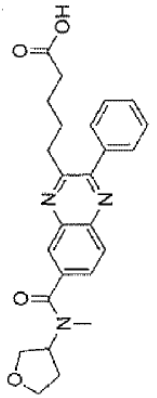
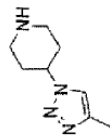
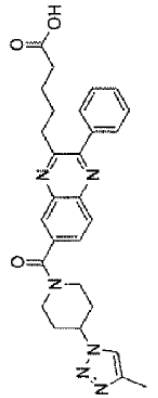
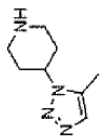
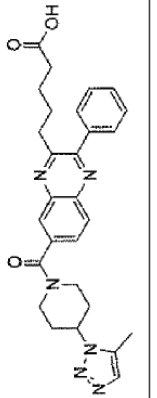
15AF			ácido 5-{3-fenil-7-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico	441
15AG			ácido 5-{3-fenil-7-[(piridin-3-ilmetil)carbaloil]quinoxalin-2-il}pentanoico	441
15AH			ácido 5-{3-fenil-7-[(piridin-4-ilmetil)carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico	441
15Ai			ácido 5-{3-fenil-7-[(4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	494
15AJ			ácido 5-{3-fenil-7-[(2-fenilpiperidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	494

15AK			ácido 5-{3-fenil-7-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	480
15AL			ácido 5-{3-fenil-7-[(2-pnenilpirrolidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	480
15AM			ácido 5-{3-fenil-7-[(1-fenilciclobutil)carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico	480
15AN			ácido 5-{3-fenil-7-[(4-fenilpiperazin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	495
15Ao			ácido 5-{7-[bencil(metil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	454
15AP			ácido 5-[7-(3,4-dihidroisoquimolin-2-(1H)-ilcarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	466

15AQ			ácido 5-{7-[(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	482
15AR			ácido 5-[3-fenil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il]pentanoico	480
15AS			ácido 5-[7-(etilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	378
15AT			ácido 5-[7-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	466
15AU			ácido 5-{7[[1-(4-metoxifenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	484
15AV			ácido 5-(3-fenil-7-[4-(trifluorometoxi)bencil]carbamoil)quinoxalin-2-il]pentanoico	524
15AW			ácido 5-{7-[(4-metilbencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	454

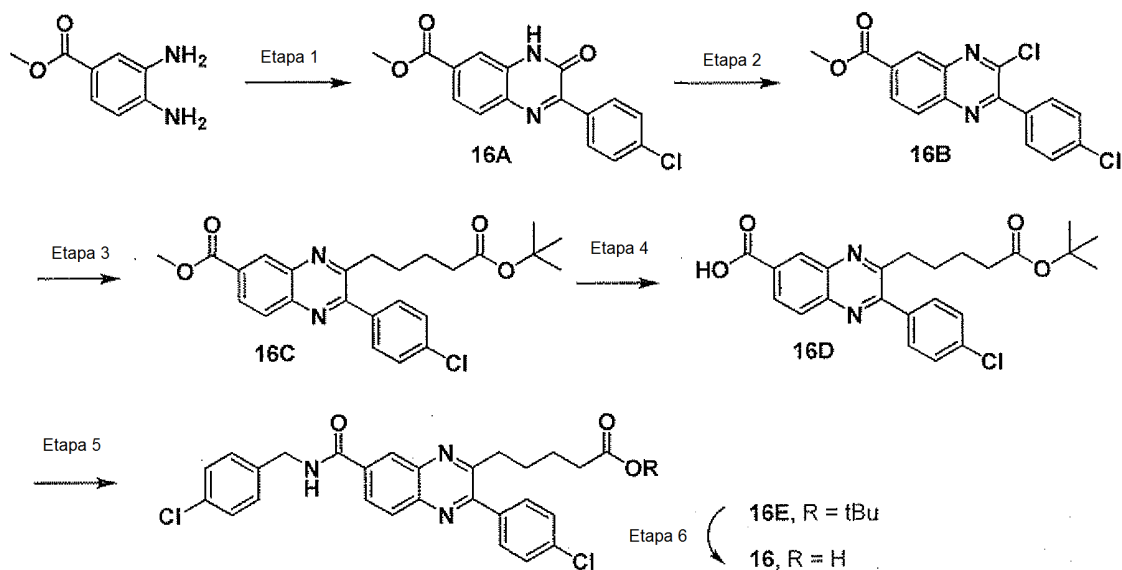
15AX			ácido 5-{7-[(1R)-1-(4-clorofenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	488
15AY			ácido 5-{7-[(1R)-1-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	468
15AZ			ácido 5-{7-[(4-etilbencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	468
15BA			ácido 5-{7-[(4-metoxibencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	470
15BB			ácido 5-{7-[(4-cianobencil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	465
15BC			ácido 5-{7-[(1S)-1-(4-metilfenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	468
15BD			ácido 5-{3-fenil-7-[(1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]carbamoil}quinoxalin-2-il}pentanoico	538

15BE			ácido 5-[3-fenil-7-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)quinoxalin-2-il]pentanoico	404
15BF			ácido 5-[3-fenil-7-(piperidin-1-ilcarbonyl)quinoxalin-2-il]pentanoico	418
15BG			ácido 5-[7-(metilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	364
15BH			ácido 5-{7-[1-(2-fluorofenil)etil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-yl]pentanoico	472
15Bi			ácido 5-[7-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilcarbonyl)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	466
15BJ			ácido 5-{7-[metoxi(metil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	394

15BK			ácido 5-[7-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	466
15BL			ácido 5-[3-fenil-7-({(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil}carbamoil)quinoxalin-2-il]pentanoico	522
15BM			ácido 5-(7-[(1S)-(4-clorofenil)etil]carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	488
15BN			ácido 5-(7-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	475
15Bo			ácido 5-[7-[metilo,(tetrahidrofurano-3-il)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	434
15BQ			ácido 5-(7-[4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pipezidin-1-il]carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	499
15BR			ácido 5-(7-[4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pipezidin-1-il]carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il]pentanoico	499

15BS			ácido 5-(3-fenil-7-[(4-pirazin-2-il)piperidin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico	496
15BT			ácido 5-(7-[(4-cloropiridin-2-il)metil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	475
15BU			ácido 5-(7-[(6-cloropindin-2-il)metil]carbamoil}-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico	475

Ejemplo preparativo 16

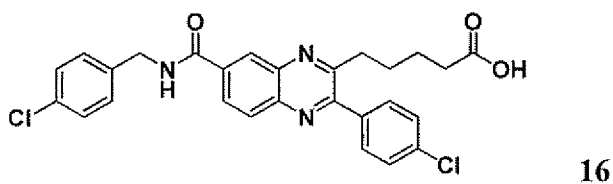


5 De una manera similar a la anterior, 3,4-diaminobenzoato de metilo era ácido 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacético (preparado a partir de 2-(4-clorofenil)-2-oxoacetato de etilo como se describe en el Ejemplo 2) para proporcionar **16A** (EM: M+H = 315).

10 Una mezcla de **16A** (13,43 g, 42,67 mmol), SOCl₂ (70 ml, 1000 mmol) y DMF (0,4 ml, 5 mmol) se agitó a 80 °C durante 4 h y después a 40 °C durante una noche.

El exceso de SOCl₂ se retiró. El residuo resultante se agitó con agua fría durante 2 h. Después, el sólido se filtró y se secó durante una noche al vacío para dar 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**16B**, 12,94 g; Rendimiento = 91,04 %). CLEM (M+H) = 333.

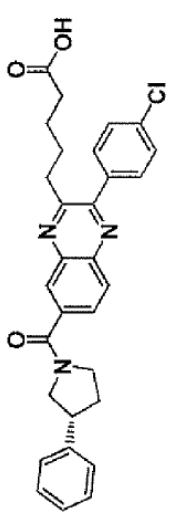
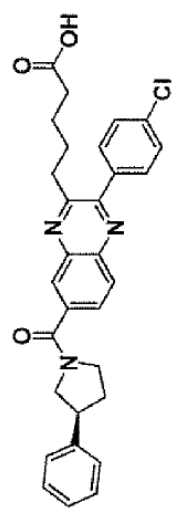
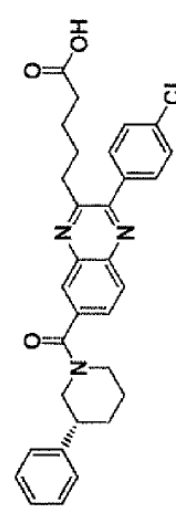
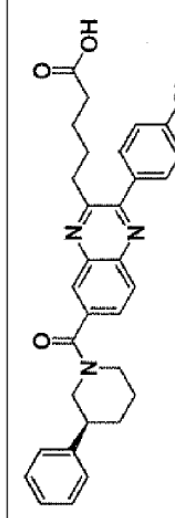
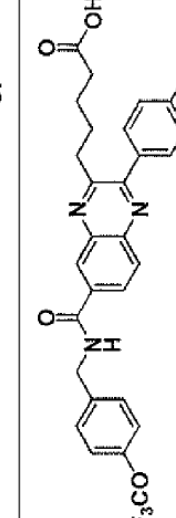
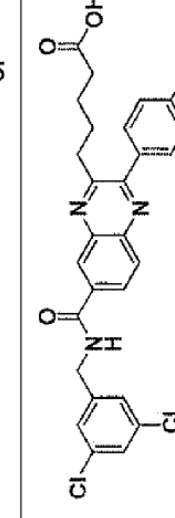
15 De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se acopló secuencialmente **16B** con el compuesto **1**, se hidrolizó con LiOH (para proporcionar **16D**), se acopló con 4-clorobencilamina y se desprotegió con TFA para proporcionar el compuesto del título **16**. CLEM (M+H) = 508



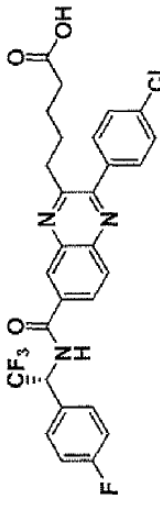
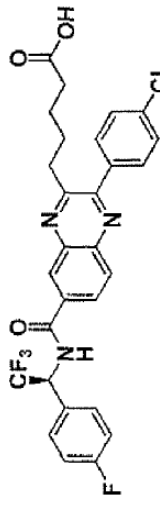
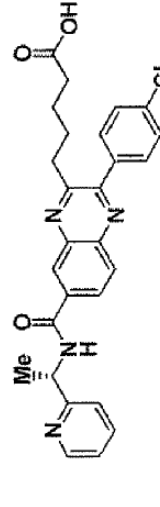
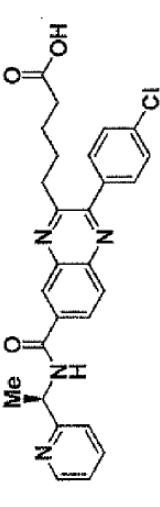
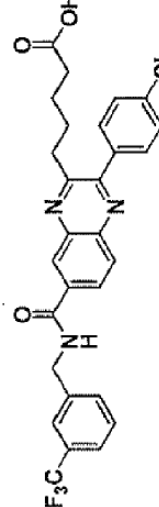
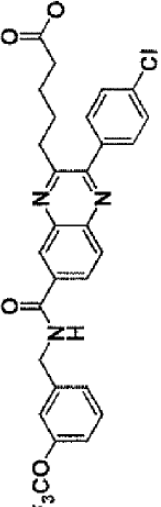
20 De una manera similar, los siguientes compuestos se prepararon mediante el acoplamiento del ácido **16D** al reactivo de amina apropiado seguido de una desprotección TFA:

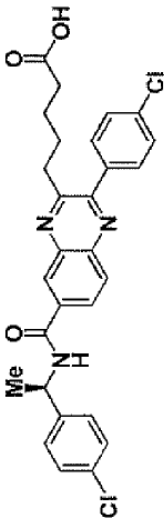
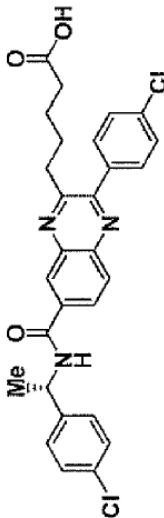
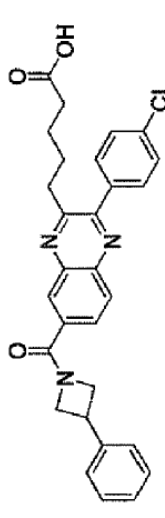
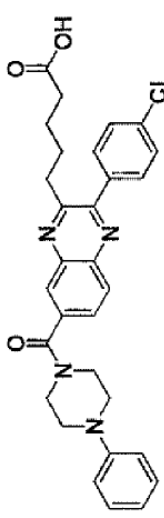
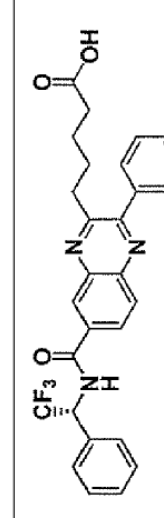
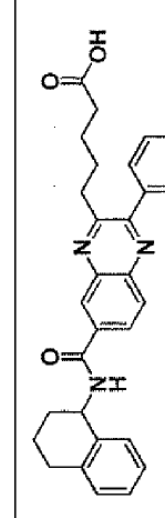
25

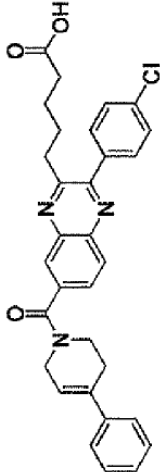
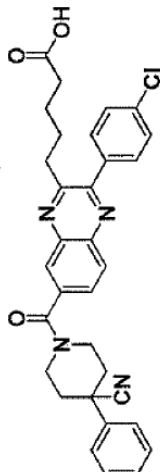
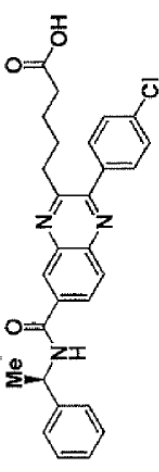
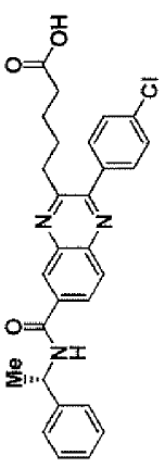
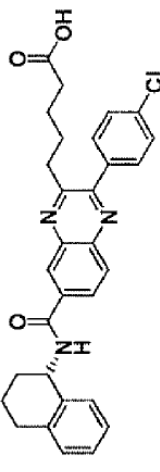
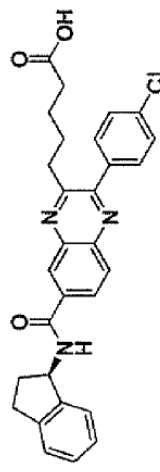
n.º	Compuesto	Nombre	M+H
16F		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	508
16G		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(fenilmetil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	474
16H		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	514
16i		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(s)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542
16J		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	528
16K		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	499

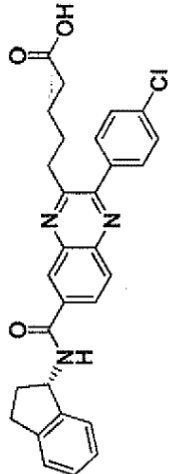
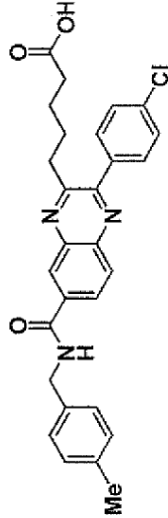
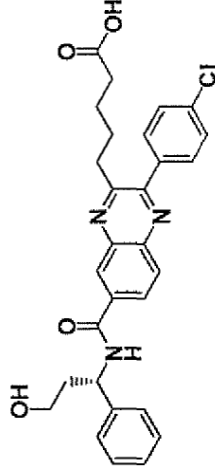
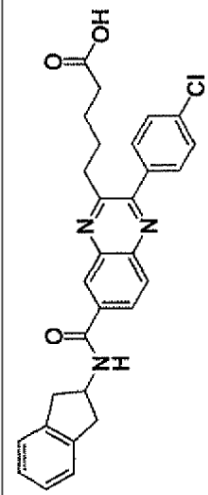
16L		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	514
16M		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	514
16N		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(R)-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	528
16o		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(S)-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	528
16P		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	558
16Q		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[3,5-diclorofenil]metil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	542

16R		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	492
16S		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	506
16T		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	506
16U		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542
16V		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	576
16W		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	576

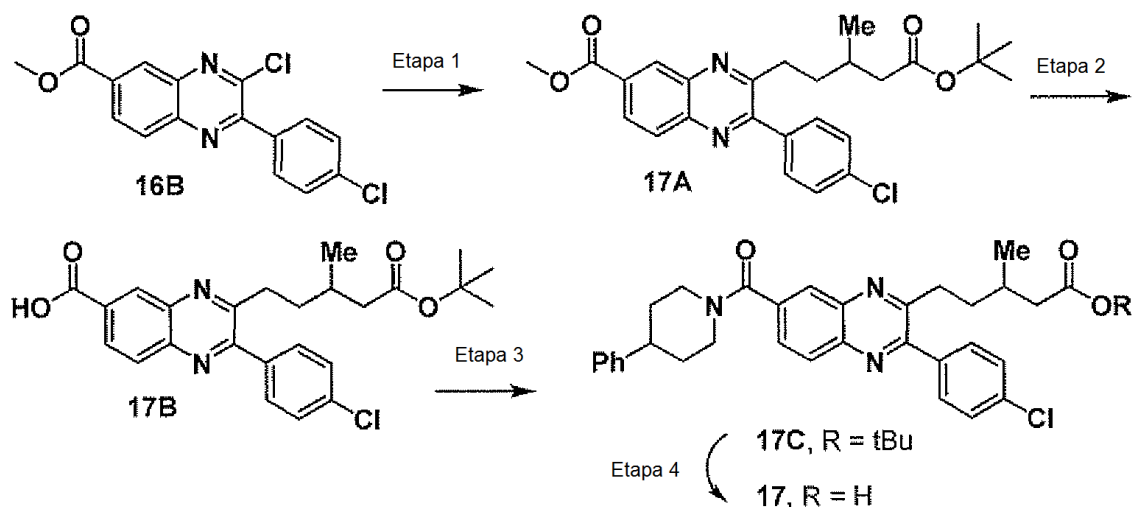
16X		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	560
16Y		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	560
16Z		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	489
16AA		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	489
16AB		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542
16AC		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	558

16AD		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	522
16AE		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	522
16AF		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3-fenil-1-azetidini)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	500
16AG		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperazini)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	529
16AH		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	542
16Ai		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	514

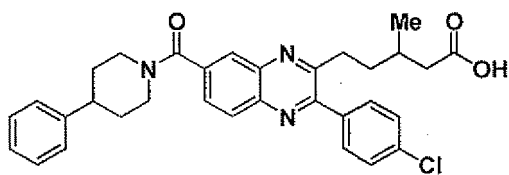
16AJ		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3,6-dihidro-4-fenil-(2H)-piridinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	526
16AK		ácido 3-(4-clorofenil)-7-(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	553
16AL		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(R)-feniletil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	488
16AM		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(S)-feniletil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	488
16AN		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-naftalenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	514
16Ao		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-1(R)-il)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	500

16AP		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-1(S)-il)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	500
16AQ		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-metilfenil)metil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	488
16AR		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-hidroxi-1(S)-fenilpropil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	518
16AS		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	500

Ejemplo 17

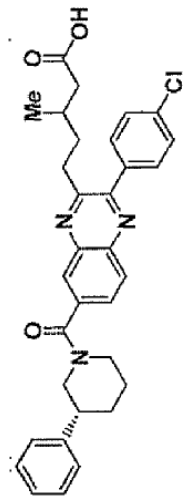
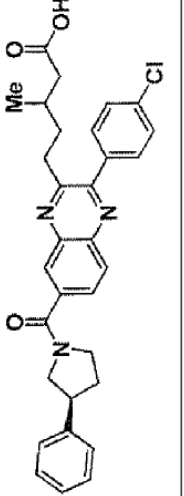
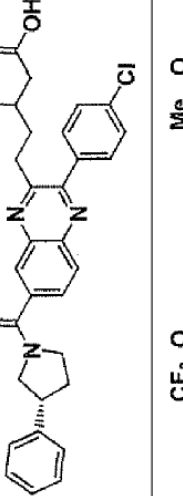
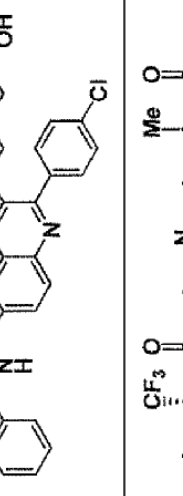
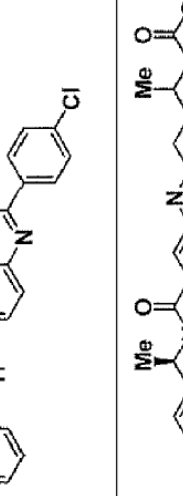


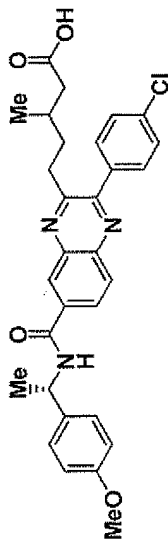
- 5 De una manera similar a la anterior, se acopló 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**16B**) con 3-metilpent-4-enoato de *tert*-butilo (preparado a partir del ácido 3-metil-4-pentinoico, TFAA y tBuOH de una manera similar a la descrita para el compuesto **1**) para proporcionar **17A** (CLEM: M+H = 469), que se hidrolizó posteriormente con LiOH (para proporcionar **17B**, CLEM: M+H = 455), se acopló con 4-fenilpiperidina y se desprotegió con TFA para proporcionar el ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico **17**. CLEM (M+H) = 542.
- 10

**17**

- 15 De una manera similar, los siguientes compuestos se prepararon acoplando el ácido **17B** al reactivo de amina apropiado seguido de una desprotección TFA:

n.º	Compuesto	Nombre	M+H
17D		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico	536
17E		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico	536
17F		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(3-fenil-1-azetidil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	514
17G		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	574
17H		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-metoxifenil]metil]amino]carbonil]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico	518
17i		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(3(S)-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542

17J		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(3(R)-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542
17K		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	528
17L		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	528
17M		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[[[2,2,2-trifluoro-(1S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	556
17N		ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	556
17o		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-metoxifenil)etil]amino]carbonil]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico	532

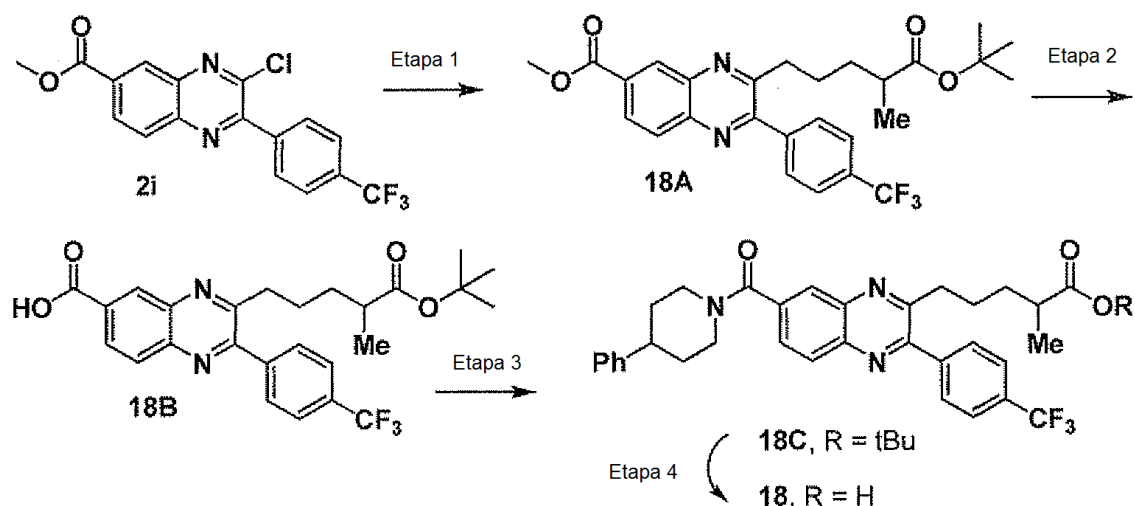
17P		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-metoxifenil)etil]amino]carbonyl]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico	532
-----	---	---	-----

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente, los siguientes compuestos se prepararon a partir de 3-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (2i) y 3-metilpent-4-enoato de *terc*-butilo, seguido de hidrólisis secuencial con LiOH, acoplándose con una amina apropiada y la desprotección con TFA.

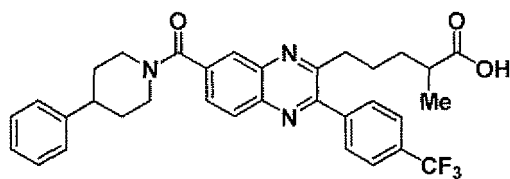
n.º	Compuesto	Nombre	M+H
17Q		ácido 7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	556
17R		ácido beta-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	576
17S		ácido beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[[2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	590
17T		ácido 7-[[2,3-dihidro-1H-inden-2-il]amino]carbonil]-beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	548
17U		ácido beta-metil-7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	562
17V		ácido beta-metil-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	562
17W		ácido beta-metil-7-[(3-fenil-1-azetidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	548
17X		ácido 7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	556

17Y		ácido beta-metil-7-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	606
17Z		ácido 7-[[[4-(cianofenil)metil]amino]carbonil]-beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	547

Ejemplo 18

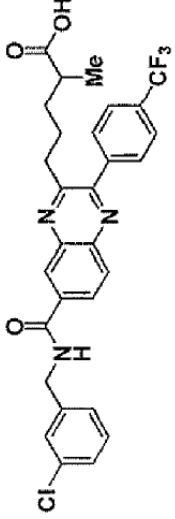
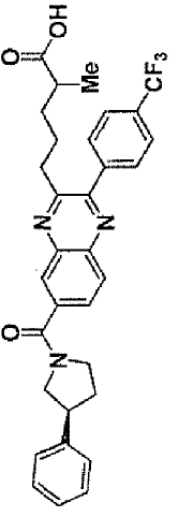
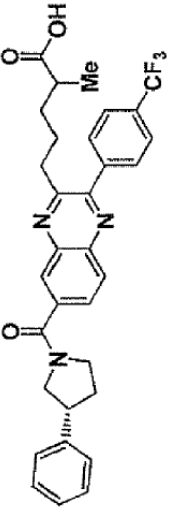
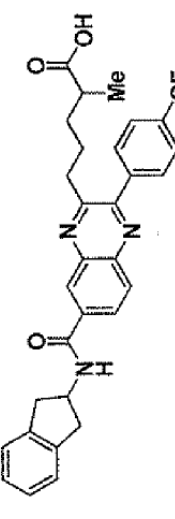
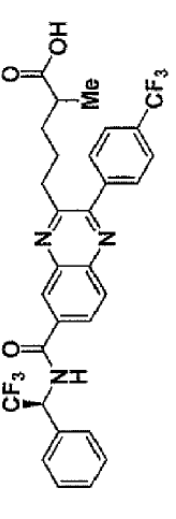


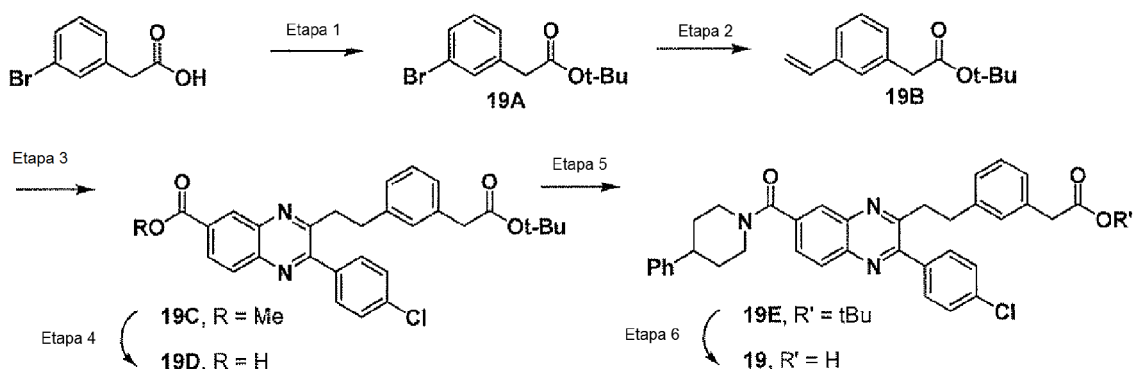
De una manera similar a la anterior, 3-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (2i) se acopló a 2-metilpent-4-enoato *terc*-butilo (preparado a partir de ácido 2-metilpent-4-enoico, TFAA y tBuOH en una manera similar a la que se ha descrito para el compuesto 1) para proporcionar 18A, que se hidrolizó posteriormente con LiOH, se acopló con 4-fenilpiperidina y se desprotegió con TFA para proporcionar ácido alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico 18. CLEM (M+H) = 576.



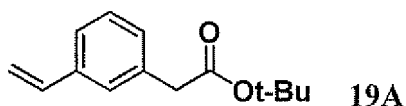
18

De una manera similar, los siguientes compuestos se prepararon acoplando el ácido 18B al reactivo de amina apropiado seguido de una desprotección TFA:

n.º	Compuesto	Nombre	M+H
18D		ácido 7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-alfa-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	556
18E		ácido alfa-metil-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	562
18F		ácido alfa-metil-7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	562
18G		ácido 7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]carbonil]-alfa-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	548
18H		ácido alfa-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	590

Ejemplo 19**5 Etapas 1-2**

2-(3-Vinilfenil)acetato de *tert*-butilo.



10

De una manera similar a la descrita para el compuesto ácido 1,2-(3-bromofenil)acético, se hizo reaccionar con TFAA y *t*BuOH para proporcionar 2-(3-bromofenil)acetato de *tert*-butilo (**19A**).

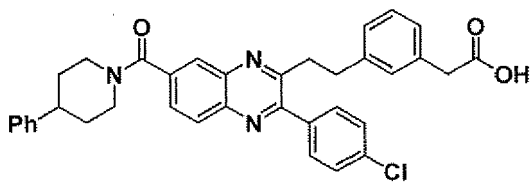
15

Una solución de **19A** (600 mg, 2,21 mmol) viniltrifluoroborato potásico (296 mg, 2,21 mmol) Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (180 mg, 0,221 mmol) y carbonato de cesio (2,16 g, 6,63 mmol) en agua (1 ml) y 1,4-dioxano (9 ml) en una atmósfera de nitrógeno se agitó a 90 °C durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua y DCM. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 0 % al 20 %/heptano) para producir **19B** (268 mg, rendimiento = 56%): RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,24 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,70 (dd, *J* = 23,5, 14,5 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 23,5 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

20

Etapas 3-6

25 **Ácido 2-(3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)etil)fenil)acético**



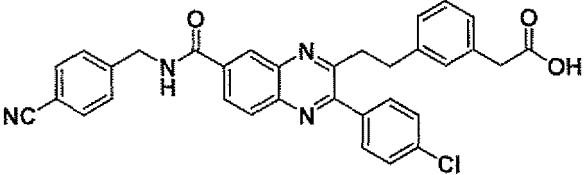
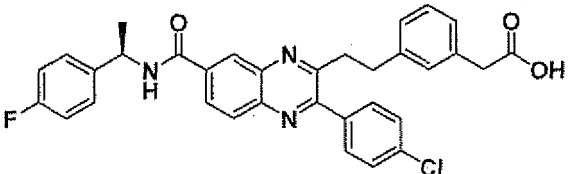
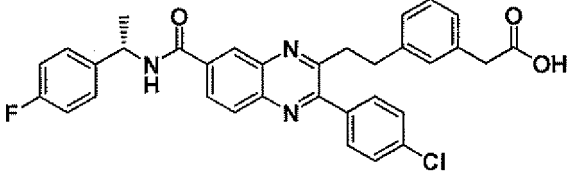
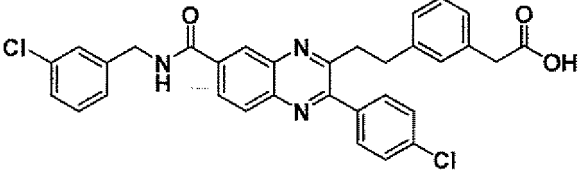
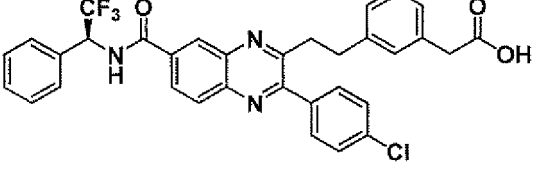
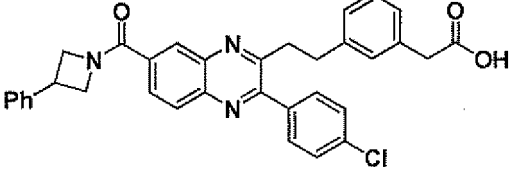
19

30

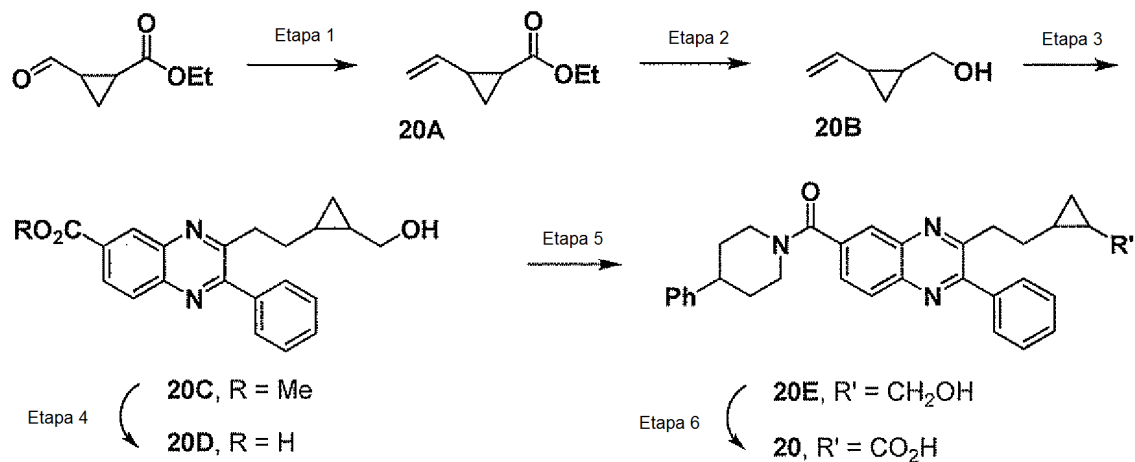
De una manera similar a la anterior, se acopló secuencialmente 2-(3-vinilfenil)acetato de *tert*-butilo (**19B**) con 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (16B) y se hidrolizó con LiOH. El ácido **19C** resultante (ácido 3-(3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)fenetil)-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxílico) se acopló con 4-fenilpiperidina y se desprotegió con TFA para proporcionar ácido 2-(3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenil-1-piperidinil)carbonil)-2-quinoxalinil)etil)benzoacético **19**. CLEM (M+H) = 590.

35

De una manera similar, los siguientes compuestos se prepararon acoplando el ácido **19C** al reactivo de amina apropiado seguido de una desprotección TFA:

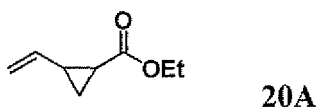
n.º	Compuesto	Nombre	M+H
19F		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	561
19G		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	568
19H		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	568
19i		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	570
19J		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	604
19K		ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[(3-fenil-1-azetidil)carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	562

Ejemplo 20



5 Etapa 1

2-Vinilciclopropanocarboxilato de etilo.



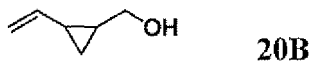
10

Una mezcla de bromuro de metiltrifenil-fosfonio (60,3 g, 168,8 mmol) 2,4 equiv.) en 500 ml de THF se enfrió a °C y se trató lentamente con KOtBu (18,9 g, 168,8 mmol, 2,4 equiv.). La reacción se agitó a °C durante 30 min, se trató gota a gota con 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato de etilo (10 g, 70,34 mmol, 1,0 equiv.) en 200 ml de THF, y después se agitó durante 2 h a TA. Después, la mezcla se enfrió a °C, se trató con agua y se extrajo con éter (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (*éter del 0 al 25 % en pentano) proporcionó la olefina **20A** (8,15 g).

15

Etapa 2

20 (2-Vinilciclopropil)metanol.



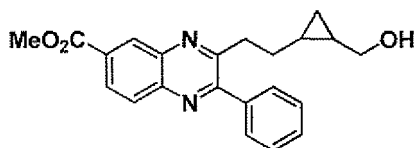
25

Una solución de 2-vinilciclopropanocarboxilato de etilo (**20A**, 4,26 g, 30,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml, anhidro) se enfrió a °C y se trató lentamente con LAH (1,60 g, 38,0 mmol, 1,25 equiv.). Después, la reacción se calentó lentamente a TA, se agitó durante una noche, y después se interrumpió con agua. El precipitado se filtró y se lavó con THF. La cromatografía del filtrado (éter del 0 al 60 %/hexanos) dio el alcohol **20B** (2,0 g).

30

Etapa 3

3-(2-(2-(Hidroximetil)ciclopropil)etil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



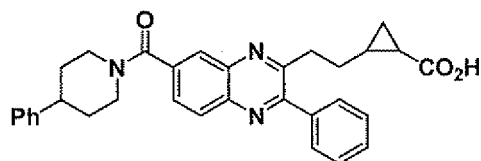
35

A una solución de (2-vinilciclopropil)metanol (**20B**, 0,5 g, 5,10 mmol, 2,0 equiv.) en THF anhidro (20 ml) se le añadió 9-BBN (0,5 M en THF, 20 ml, 10,2 mmol, 4 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C

durante 30 min y se calentó a TA durante 4 h. Se añadieron 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo **6B** (0,76 g, 2,55 mmol, 1,0 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (310 mg, 0,380 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (1,62 g, 7,65 mmol, 3,0 equiv.). La suspensión se desgasificó (3 x vacío/nitrógeno) y se calentó a 68 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se diluyó con DCM y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % - 50 %/hexano) para producir **20C** (0,84 g). La purificación adicional de la mezcla (cromatografía quiral SFC) proporcionó los 4 estereoisómeros, cada uno en alta pureza.

Etapas 4-6

ácido 2-(2-(3-fenil-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalina-2-il)etil)ciclopropanocarboxílico



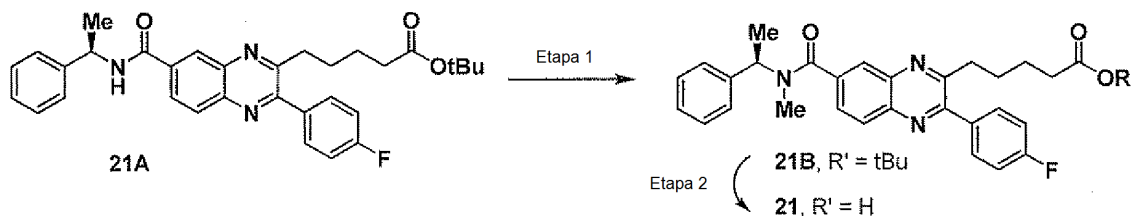
20

De una manera similar a la anterior, cada estereoisómero puro de **20C** se hidrolizó individualmente con LiOH y se acopló con 4-fenilpiperidina para proporcionar (3-(2-(2-(hidroximetil)ciclopropil)etil)-2-fenilquinoxalin-6-il)(4-fenilpiperidin-1-il)metanona (**20E**). Después, el primer estereoisómero se sometió a la siguiente oxidación:

Una mezcla del alcohol **20E** (103 mg, 0,21 mmol) 1,0 equiv.), peryodato sódico (135 mg, 0,629 mmol, 3,0 equiv.) y trihidrato de cloruro de rutenio (3 mg, 0,011 mmol, 0,05 equiv.) se combinaron en 3 ml de CCl₄-4 ml de H₂O-3 ml de CH₃CN. La mezcla se agitó a TA durante una noche, se inactivó con 10 ml de NH₄Cl ac. sat. y se filtró. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía (MeOH del 0 al 10 %/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título **20** (74 mg, CLEM: M+H 506).

Los otros tres estereoisómeros de **20E** se sometieron de manera similar a esta oxidación para proporcionar **20F** (CLEM: M+H 506), **20G** (CLEM: M+H 506) y **20H** (CLEM: M+H 506).

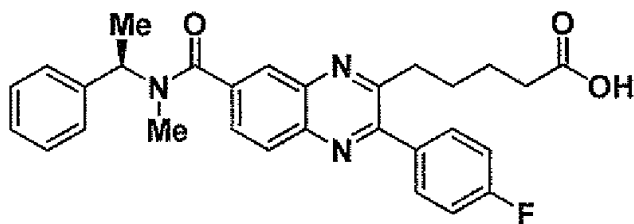
Ejemplo 21



Etapas 1-2

(R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(metil(1-feniletíl)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico

ácido



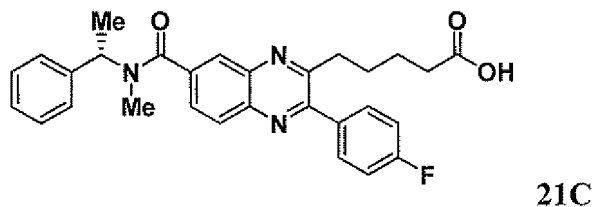
21

Una solución de 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(1-feniletíl-carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoato de (R)-terc-butilo (**21A**, 62 mg, 0,118 mmol; obtenido a partir del acoplamiento de **5D** y (R)-1-feniletanamina como se ha descrito previamente) en 5 DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (60 %, 7 mg, 0,176 mmol, 1,5 equiv.). Después de 20 min a 0 °C, se añadió MeI (15 µl) y la reacción se calentó a TA durante 2 h. La reacción se concentró y después se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O. La capa de H₂O se extrajo con CH₂Cl₂ (1X). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se

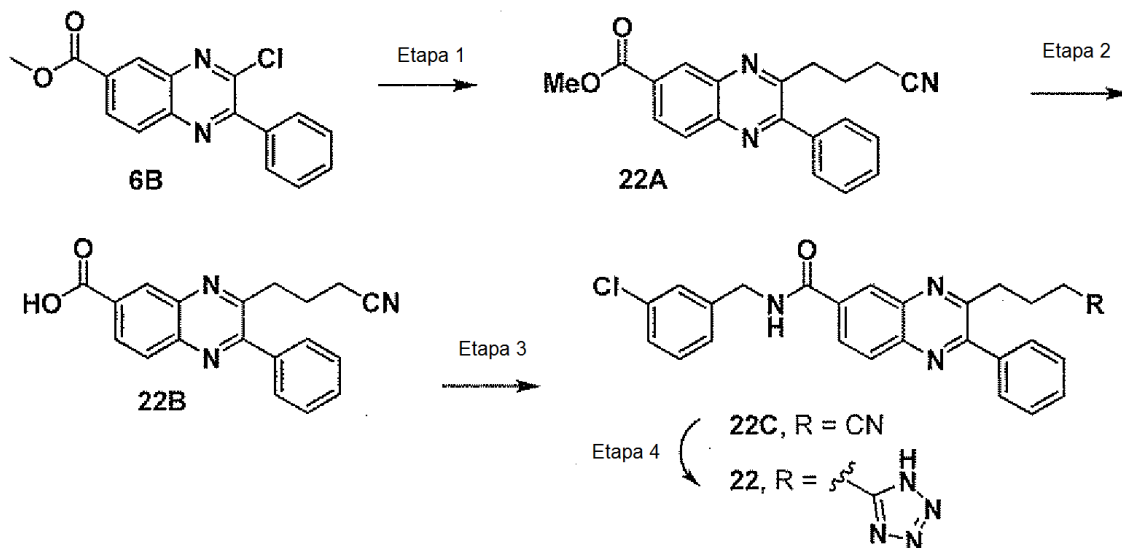
filtraron y se concentraron. La cromatografía (EtOAc del 0 al 50 %/Hexano) proporcionó el 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(metil(1-feniletil)carbamoil)-quinoxalin-2-il)pentanoato de (R)-terc-butilo (**21B**, 46 mg).

De una manera similar a la que se ha descrito previamente, **21B** se desprotegió con TFA para proporcionar **21**. CLEM (M+H) = 486.

El enantiómero ácido - (4-fluorofenil)-7-[[metil(1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico **21C** se sintetizó de una manera similar. CLEM (M+H) = 486.

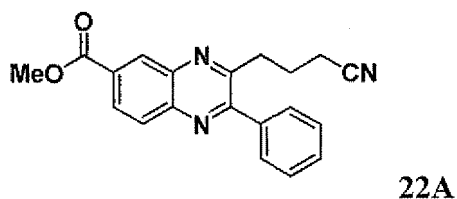


Ejemplo 22



Etapa 1

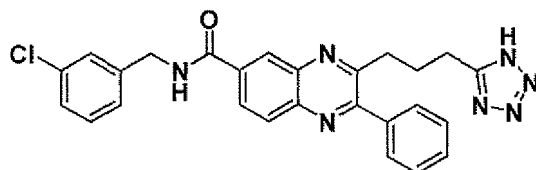
3-(3-Cianopropil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo.



De una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 2, se completó la siguiente reacción: A una solución de 3-butenonitrilo en THF enfriada a 0 °C se le añadió 9-BBN. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a TA durante 3 h. A esta solución se le añadieron 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**6B**), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ y K₃PO₄. La solución resultante se desgasificó y se agitó a 60 °C durante 16 h. El filtrado se diluyó con DCM y agua. La capa orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar **22A**.

Etapas 2-4

N-(3-clorobencil)-3-(3-cianopropil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxamida

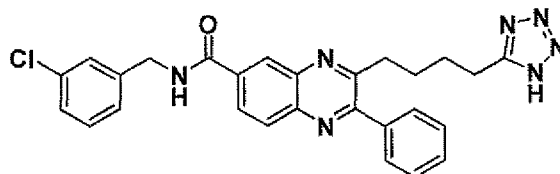


22

De una manera similar a la que se ha descrito previamente (por ejemplo, los Ejemplos 2-3), **22A** se hidrolizó con LiOH y después se trató con 3-clorobencilamina, DIPEA, y Bop-Cl para proporcionar **22C**.

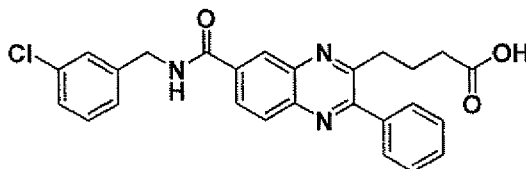
A una solución del nitrilo **22C** y trimetilsililazida en tolueno se le añadió óxido de dibutilestaño, y la mezcla de reacción se calentó a 110 grados durante una noche hasta que el nitrilo se consumió. La mezcla se concentró, se disolvió en metanol y se volvió a concentrar, después se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución al 10 % de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se extrajo con una porción adicional de una solución al 10 % de NaHCO₃ (20 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 2 con HCl al 10 % HCl y después se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron, y se purificó por fase inversa (C18, MeCN al 5-95 %-H₂O con TFA al 0,1 %) para dar el tetrazol 5-sustituido **22**. CLEM (M+H) = 484.

De una manera similar, N-[(3-clorofenil)metil]-2-fenil-3-[4-(1H-tetrazol-5-il)butil]-6-quinoxalinacarboxamida **22D** se sintetizó usando 4-pentenitrilo en la Etapa 1, y después siguiendo la secuencia descrita. CLEM (M+H) = 498



22D

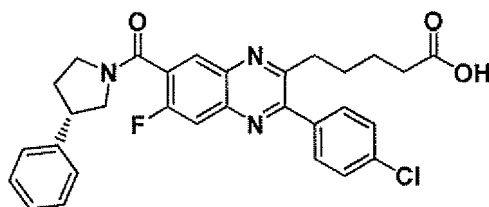
Ejemplo 23



23

De una manera similar a la que se ha descrito previamente en los Ejemplos 6 y 10, se sintetizó ácido 7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonyl]-3-fenil-2-quinoxalinabutanoico **23** (CLEM, M+H = 460) acoplado 3-butenato de *tert*-butilo con **6B** y después se hizo avanzar el producto a través de la secuencia descrita.

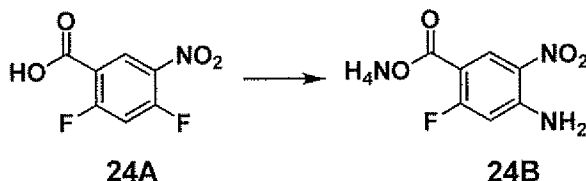
Ejemplo 24



24

Etapa 1

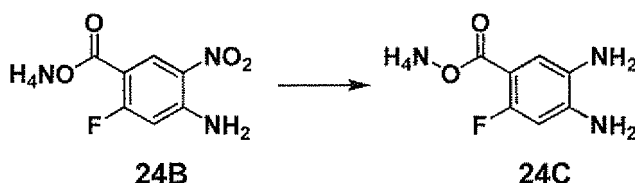
4-Amino-2-fluoro-5-nitrobenzoato de amonio.



Una solución de ácido 2,4-difluoro-5-nitrobenzoico (**24A**, 10,0 g, 49,2 mmol) en 250 ml de NH_3 0,5 N/dioxano se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante una noche. Después de la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró y el sólido recogido se secó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo **24B** (8,3 g, 77 %).

Etapa 2

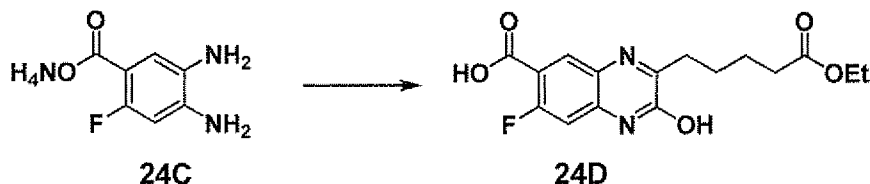
4,5-Diamino-2-fluorobenzoato de amonio.



Una suspensión de **24B** (3,5 g, 16,1 mmol) en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4:1 v/v, 50 ml) se añadió con Pd al 10%/C (húmedo, 0,88 g) y se agitó en un globo de H_2 durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto **24C** (3,3 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3

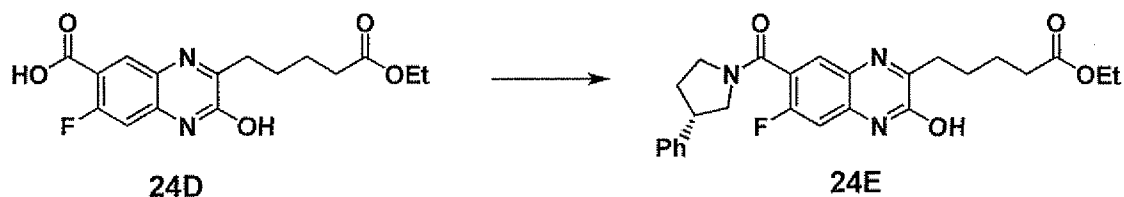
Ácido 3-(5-etoxi-5-oxopentil)-7-fluoro-2-hidroxi-quinoxalina-6-carboxílico.



Al producto en bruto **24C** (3,3 g) en EtOH (50 ml) se le añadió 2-oxoheptano-1,7-dicarboxilato de dietilo (5,6 g, 24,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después, se enfrió a TA y se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar **24D** en forma de un sólido de color gris (1,9 g, 35 % en dos etapas).

Etapa 4

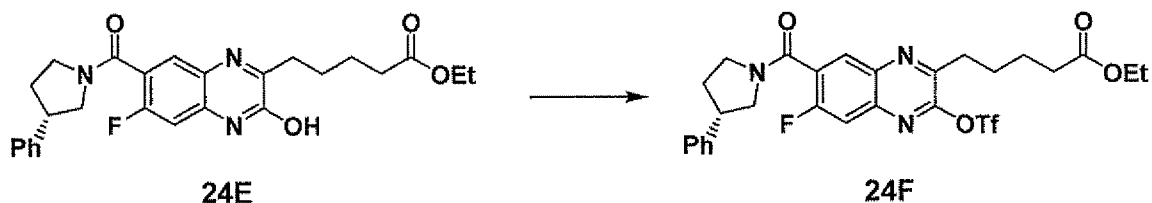
5-(6-fluoro-3-hidroxi-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)-quinoxalin-2-il)pentanoato de (S)-etilo



A una solución de **24D** (509 mg, 1,4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió clorhidrato de (S)-3-fenilpirrolidina (220 mg, 1,2 mmol) HATU (912 mg, 2,4 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto **24E** en forma de un aceite incoloro (500 mg, 90 %).

Etapa 5

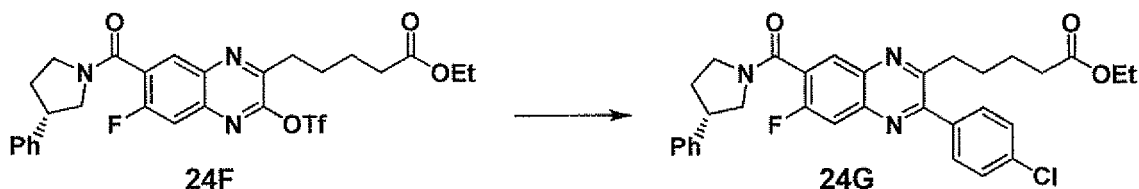
5-(6-fluoro-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)-3-(trifluorometilsulfoniloxi)quinoxalin-2-il)pentanoato de (S)-etilo



A una solución de **24E** (700 mg, 1,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió PhNTf₂ (591 mg, 1,7 mmol) y DBU (252 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto **24F** en forma de un aceite incoloro (400 mg, 45 %).

Etapa 6

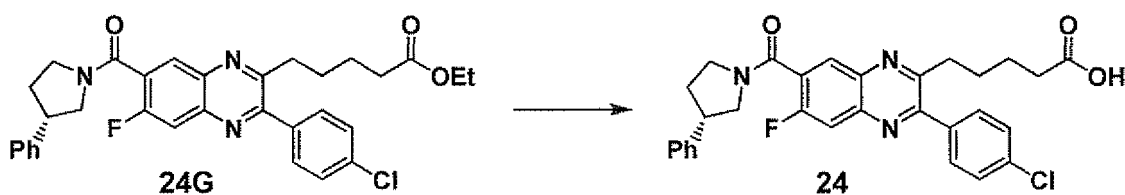
5-(3-(4-clorofenil)-6-fluoro-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)-quinoxalin-2-il)pentanoato de (S)-etilo



A una solución de **24F** (100 mg, 0,17 mmol) en dioxano (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió ácido 4-clorofenilborónico (52 mg, 0,33 mmol) K₃PO₄ (71 mg, 0,33 mmol) y KBr (40 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Después se añadió Pd(PPh₃)₄ (53 mg, 0,046 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche. Después se cogió en EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto **24G** en forma de un aceite incoloro (90 mg, 95 %).

Etapa 7

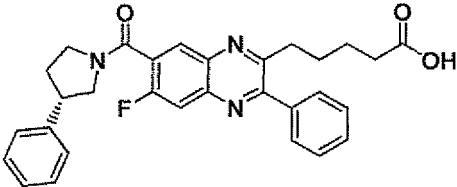
ácido 3-(4-clorofenil)-6-fluoro-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico



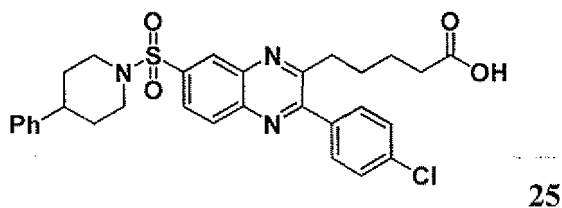
Una mezcla de **24G** (90 mg, 0,16 mmol) y LiOH·H₂O (10 mg, 0,24 mmol) en THF/H₂O (3:1 v/v, 4 ml) se agitó a TA durante una noche. Después, se acidificó mediante HCl 1 N a pH = 5 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **24** en forma de un aceite incoloro (50 mg, 59 %). EM (M+H) = 532,0.

De una manera similar, los siguientes compuestos se prepararon por acoplamiento del ácido borónico apropiado a **24F** seguido de hidrólisis.

n.º	Compuesto	Nombre	M+H
24H		ácido 6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	516

24i		ácido 6-fluoro-3-fenil-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	498
-----	---	--	-----

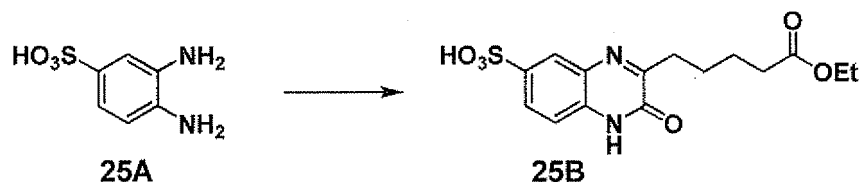
Ejemplo 25



5

Etapa 1

Ácido 3-(5-etoxi-5-oxopentil)-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalina-6-sulfónico



10

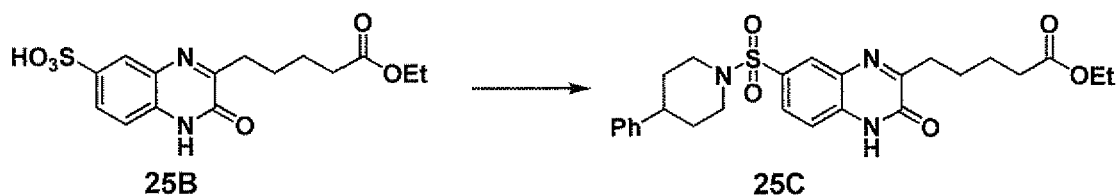
Una mezcla de ácido 3,4-diaminobenzenosulfónico **25A** (4,6 g, 24,6 mmol) y 2-oxoheptano-1,7-dicarboxilato de dietilo (7,4 g, 32,0 mmol) en EtOH (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar **25B** en forma de un sólido de color pardo (4,5 g, 52 %).

15

Etapa 2

5-(3-Oxo-7-(4-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)-3,4-dihidroquinoxalin-2-il)pentanoato de etilo

20



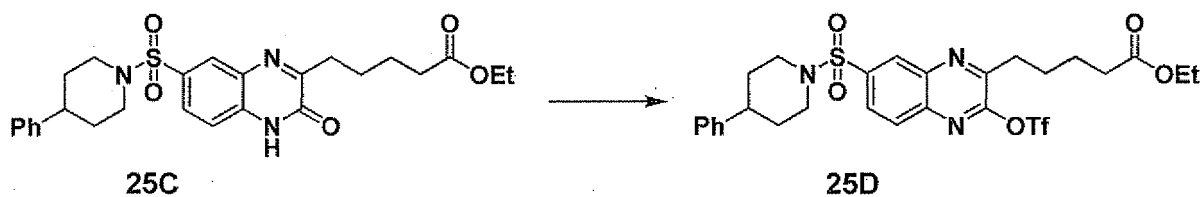
Una solución de **25B** (1,2 g, 3,45 mmol) en piridina (10 ml) se agitó durante 30 min y después se concentró al vacío para dar sal piridina de **25B**. En un matraz diferente, a una solución de Ph_3PO (2,1 g, 7,6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió Ti_2O (0,58 ml, 3,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, la solución anterior se vertió con una cánula en la sal piridina de **25B** y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución de 4-fenilpiperidina (1,1 g, 6,9 mmol) y Et_3N (4,2 ml, 15,2 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) en la mezcla anterior lentamente a 0 °C y se agitó durante una noche. Después se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , salmuera se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar **25C** en forma de un aceite de color parduzco (300 mg, 17 %).

25

30

Etapa 3

5-(7-(4-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)-3-(trifluorometilsulfonilo)-quinoxalin-2-il)pentanoato de etilo



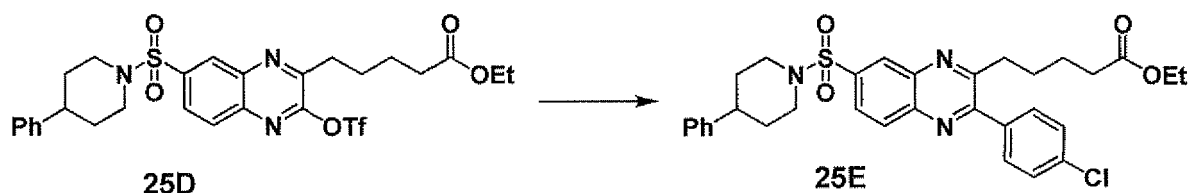
5

Una mezcla de **25C** (300 mg, 0,6 mmol) PhNTf_2 (268 mg, 0,75 mmol) y DBU (114 mg, 0,75 mmol) en DMF (6 ml) se agitó durante una noche. Después, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , salmuera se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar **25D** en forma de un aceite incoloro (170 mg, 45 %).

10

Etapa 4

5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)quinoxalin-2-il)pentanoato de etilo



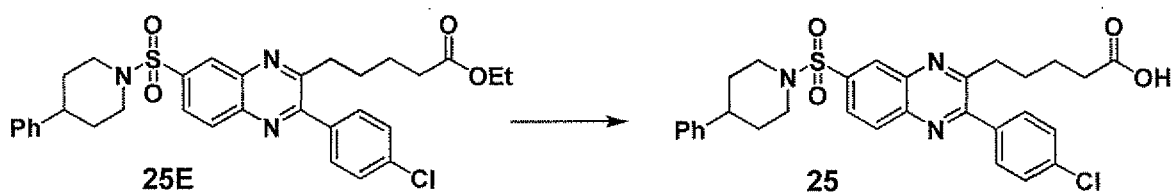
15

A una solución de **25D** (170 mg, 0,27 mmol) en dioxano (6 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió ácido 4-clorofenilborónico (84 mg, 0,54 mmol) K_3PO_4 (115 mg, 0,54 mmol) y KBr (64 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (94 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante una noche. Después se cogió en EtOAc y se lavó con H_2O , salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto **25E** en forma de un aceite incoloro (40 mg, 25 %).

20

Etapa 5

ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidin-1-ilsulfonil)quinoxalin-2-il)pentanoico

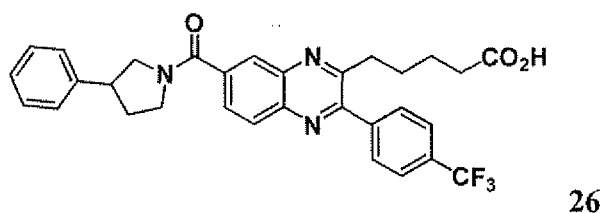


30

Una mezcla de **25E** (34 mg, 0,057 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3,6 mg, 0,086 mmol) en THF/ H_2O (3:1 v/v, 2,7 ml) se agitó a TA durante una noche. Después, se acidificó por HCl 1 N a $\text{pH} = 5$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **25** en forma de un sólido de color blanco (10 mg). $\text{EM (M+H)} = 564$.

35

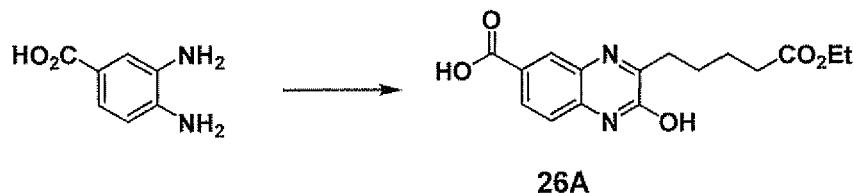
Ejemplo 26



40

Etapa 1

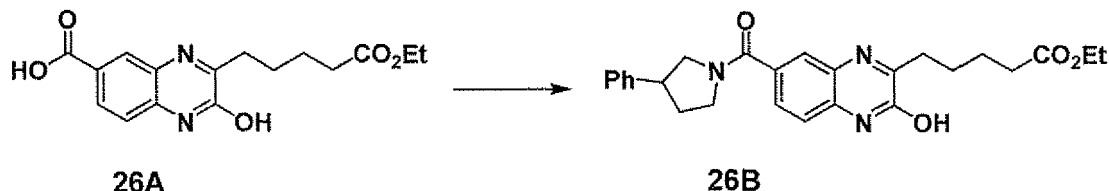
Ácido 3-(5-etoxi-5-oxopentil)-2-hidroxi-quinoxalina-6-carboxílico.



Una suspensión de ácido 3,4-diaminobenzoico (0,5 g, 3,29 mmol) y 2-oxoheptano-1,7-dicarboxilato de dietilo (0,757 g, 3,29 mmol, 1,0 equiv.) en 10 ml AcOH/EtOH (1:1) se calentó a 100 °C. Después de 2 h de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a TA, tras lo cual apareció algo de precipitación. El sólido precipitado se filtró, se trituró con EtOH frío (2 x 5 ml) y se secó para proporcionar 0,35 g del compuesto deseado **26A** en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 2

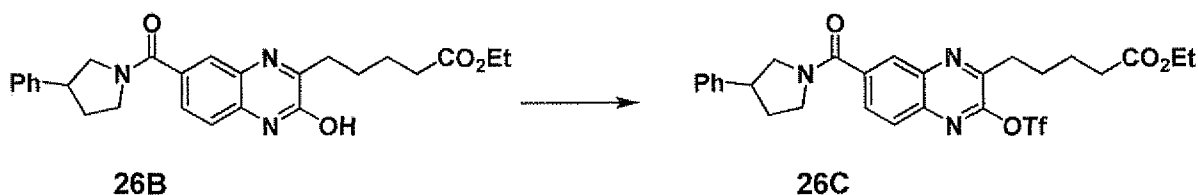
5-(3-Hidroxi-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)-pentanoato de etilo.



Una mezcla de **26A** (0,25 g, 0,785 mmol) 3-fenilpirrolidina HCl (0,144 g, 0,785 mmol) HATU (0,597 g, 1,57 mmol, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,273 ml, 1,57 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de CH₂Cl₂ se dejó en agitación a TA durante una noche. Después de que se completara, se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) para producir 0,2 g de **26B**.

Etapa 3

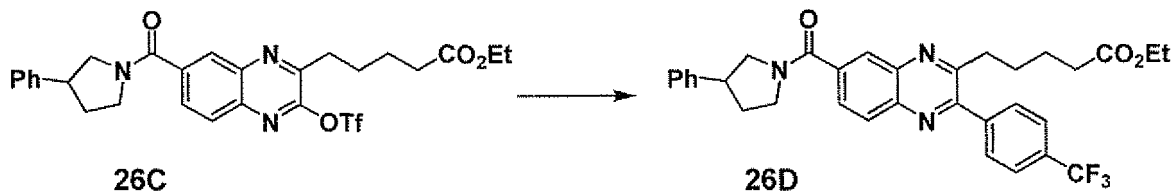
5-(7-(3-Fenilpirrolidina-1-carbonil)-3-(trifluorometilsulfonilo)-quinoxalin-2-il)pentanoato de etilo.



A una mezcla de **26B** (0,1 g, 0,22 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadió DBU (37 µl, 0,25 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar a esa temperatura durante 30 min, se le añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,094 g, 0,26 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h después de lo cual se añadió agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40 %/ hexanos) proporcionó 0,1 g del producto deseado **26C** en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 4

5-(7-(3-Fenilpirrolidina-1-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-quinoxalin-2-il)pentanoato de etilo.



Una mezcla de **26C** (100 mg, 0,17 mmol) ácido 4-trifluorometilbenceno borónico (49 mg, 0,26 mmol, 1,5 equiv.) Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0,017 mmol, 10 % mol) y K₃PO₄ (55 mg, 0,26 mmol, 1,5 equiv.) en 2,0 ml de 1,4-dioxano/H₂O (4:1) se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se cargó sobre una columna ultrarrápida y se purificó eluyendo con EtOAc al 40 %/ hexanos para producir 72 mg del compuesto **26D**.

Etapa 5

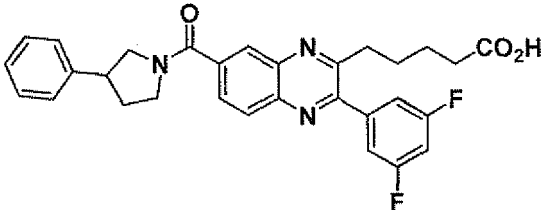
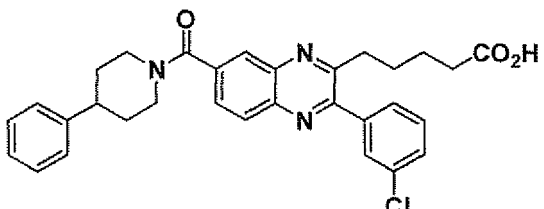
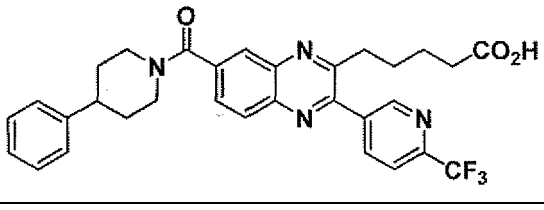
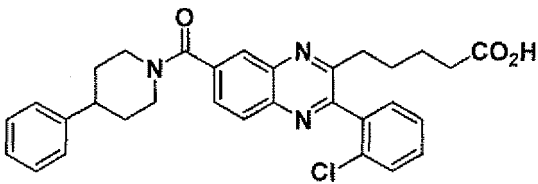
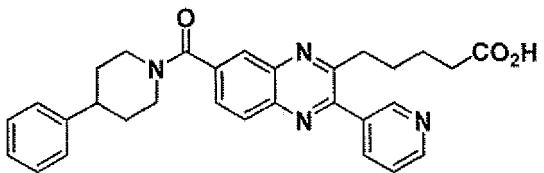
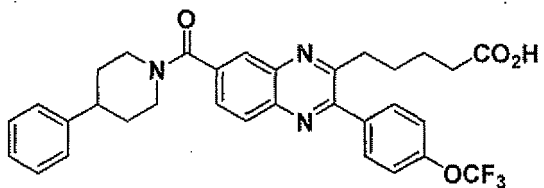
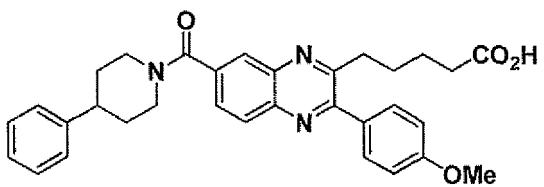
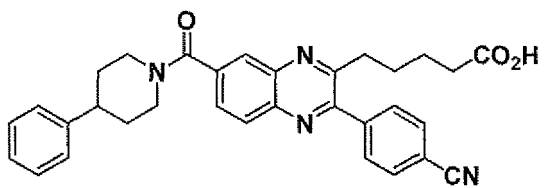
ácido 5-(7-(3-Fenilpirrolidina-1-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-quinoxalin-2-il)pentanoico

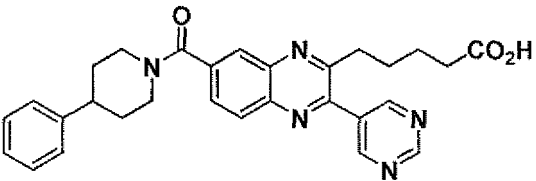
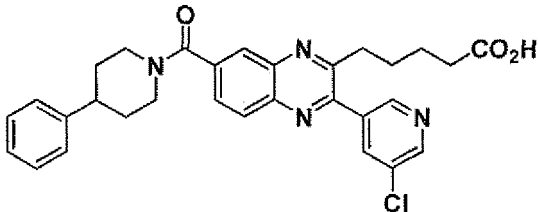
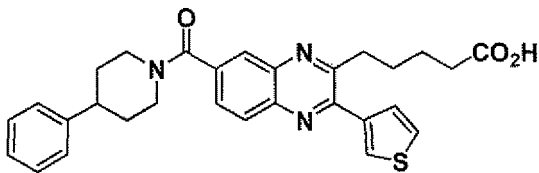
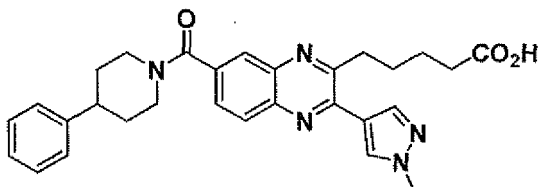
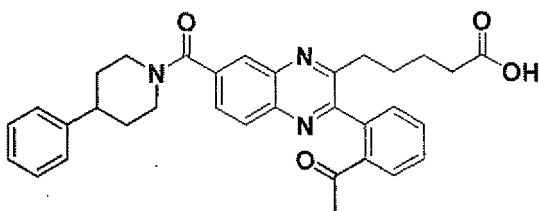
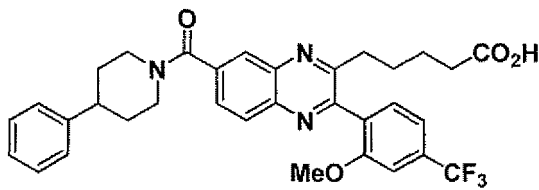
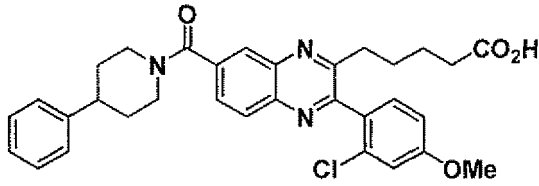


A una mezcla de **26D** (72 mg, 0,13 mmol) en 3 ml de THF se le añadió LiOH (22 mg, 0,25 mmol, 4,0 equiv.) en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h después de lo cual se añadieron otros 11 mg de LiOH y se agitó unos 30 min adicionales. Después de que se completara, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 4 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por TLC preparativa (CH₂Cl₂ al 60 %/hexanos al 30 %/MeOH al 9 %/AcOH al 1 %) produjo 25 mg del producto deseado **26** en forma de un sólido de color blanquecino. EM (M+H) = 548.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente:

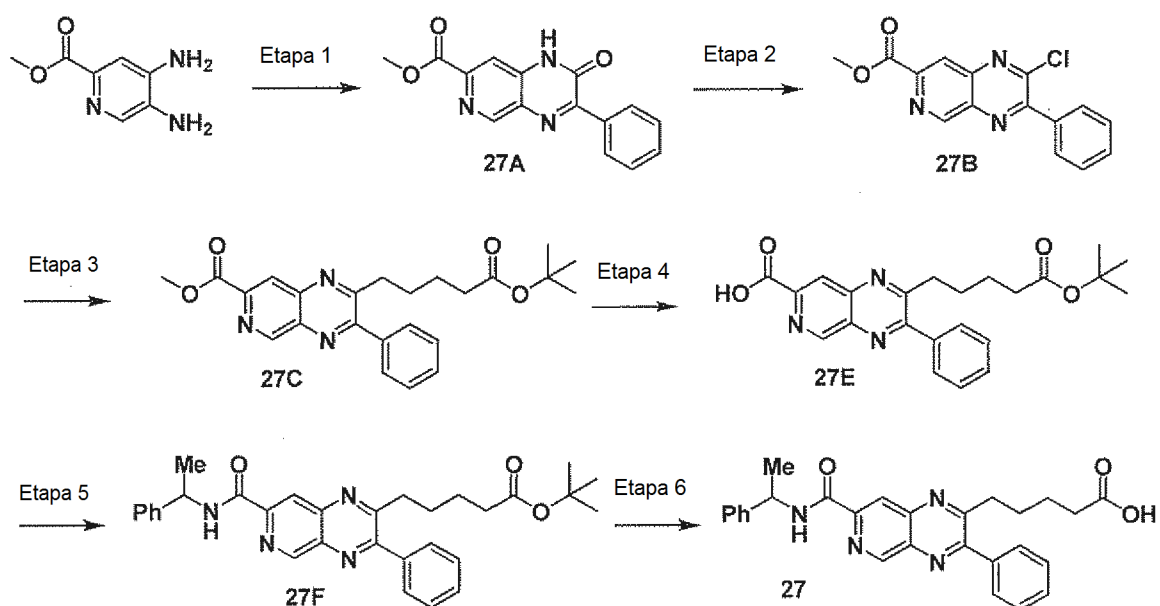
n.º	Compuesto	Nombre	M+H
26E		ácido 3-(3-fluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	498
26F		ácido 3-(3-clorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	514
26G		ácido 3-(3,5-diclorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	548
26H		ácido 3-(2,4-difluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	516

26i		ácido 3-(3,5-difluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	516
26J		ácido 3-(3-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	528
26K		ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-2-quinoxalinapentanoico	563
26L		ácido 3-(2-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	528
26M		ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-3-(3-piridinil)-2-quinoxalinapentanoico	495
26N		ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	578
26o		ácido 3-(4-metoxifenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	524
26P		ácido 3-(4-cianofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	519

26Q		ácido 7-[(4-fenil-piperidinil)carbonyl]-3-(5-pirimidinil)-2-quinoxalinapentanoico	496
26R		ácido 3-(5-cloro-3-piridinil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	529
26S		ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-3-(3-tienil)-2-quinoxalinapentanoico	500
26T		ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	498
26U		ácido 3-(2-acetilfenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	536
26V		ácido 3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	592
26W		ácido 3-(2-cloro-4-metoxifenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	558

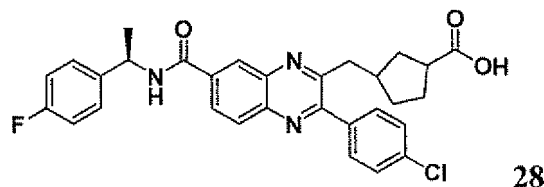
26X		ácido 3-[4-(metilsufonil)fenil]-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	572
26Y		ácido 3-(2,4-diclorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	562
26Z		ácido 3-(2,4-dimetoxifenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	554
26AA		ácido 3-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	596
26AB		ácido 3-(4-bromofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	572

Ejemplo 27



De una manera similar a la que se ha descrito previamente (por ejemplo, el Ejemplo 5), se hace reaccionar el éster metílico del ácido 4,5-diaminopiridina-2-carboxílico (disponible del éster metílico del ácido 4-amino-5-nitropiridina-2-carboxílico mediante hidrogenación en Pd-C) se hace reaccionar con 2-oxo-2-fenilacético. El producto resultante **27A** se hace avanzar a través de la secuencia descrita previamente (cloración con POCl₃, acoplándose con pent-4-enoato de *tert*-butilo, hidrólisis con LiOH, acoplamiento amida con alfa-metilbencilamina y desprotección con TFA) para dar **27**.

Ejemplo 28



Etapa 1

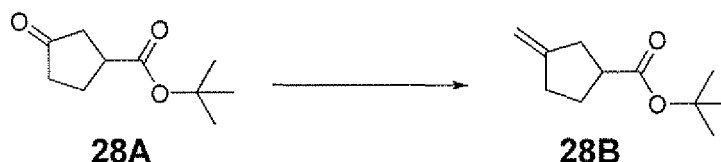
3-Oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo



A una solución de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (11,0 g, 85,9 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se le añadió TFAA (23,9 ml, 171,9 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Después se añadió *t*-BuOH (64,4 ml, 687,5 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto **28A** en forma de un líquido incoloro (10,8 g).

Etapa 2

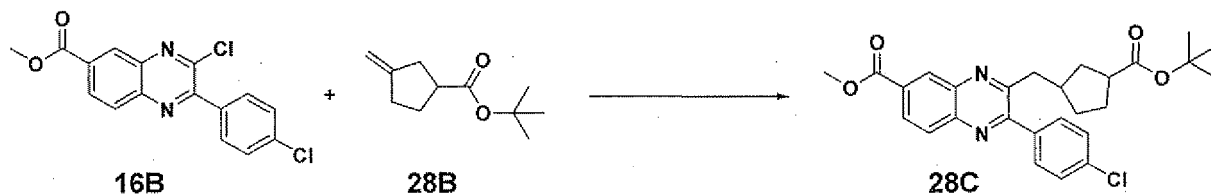
3-Metilenociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de Ph₃PMeBr (35,7 g, 100 mmol) y KOtBu (11,2 g, 100 mmol) en THF (200 ml) se agitó a TA durante 3 h, y después se trató con **28A** (9,2 g, 50 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche, después se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto **28B** en forma de un líquido incoloro (9,5 g).

Etapa 3

3-((3-(*tert*-Butoxicarbonil)ciclopentil)metil)-2-(4-clorofenil)-quinoxalina-6-carboxilato de metilo



A una solución de **28B** (2,1 g, 11,3 mmol) en THF (12 ml) se le añadió 9-BBN (28,2 ml, 0,4 M/hexano) y se agitó durante 3 h a TA. Después, se añadieron el compuesto **16B** (1,5 g, 4,5 mmol) Pd₂(dba)₃ (103 mg, 0,11 mmol) cataCXium A (161 mg, 0,45 mmol) K₂CO₃ (1,24 g, 9,0 mmol) y H₂O (3 ml) en la mezcla anterior y se calentó a 80 °C

durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto **28C** en forma de un aceite incoloro (2,0 g, cis/trans = 3:1).

5 Etapa 4

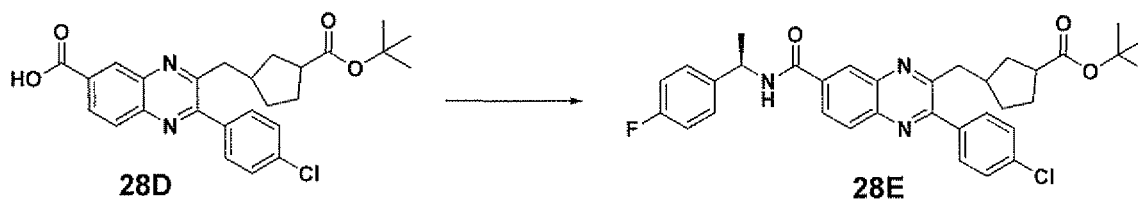
ácido 3-((3-(*terc*-butoxicarbonil)ciclopentil)metil)-2-(4-clorofenil)-quinoxalina-6-carboxílico



Una mezcla de **28C** (440 mg, 0,92 mmol) y LiOH·H₂O (46 mg, 1,10 mmol) se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se acidificó con HCl 1 N a pH = 5 y se concentró a presión reducida para dar un resto en bruto, que se purificó por HPLC para dar el producto **28D** en forma de un aceite incoloro (429 mg, cis/trans = 3:1).

15 Etapa 5

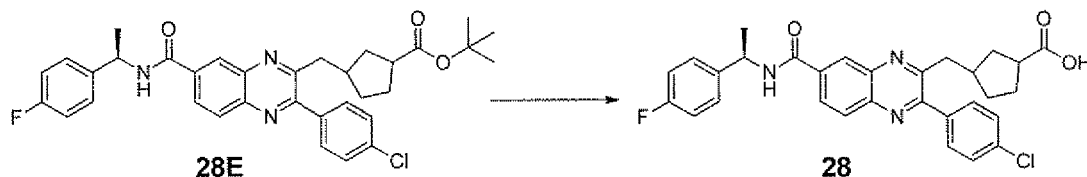
3-((3-(4-clorofenil)-7-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoyl)-quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo



A una solución de **28D** (429 mg, 0,92 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió (*R*)-1-(4-fluorofenil)etanamina (258 mg, 1,84 mmol) HATU (699 mg, 1,84 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, salmuera se secó (Na₂SO₄) y se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto **28E** en forma de un aceite incoloro (320 mg, cis/trans = 3:1).

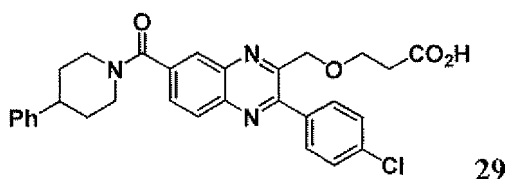
Etapa 6

ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-((*R*)-1-(4-fluorofenil)etilcarbamoyl)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico



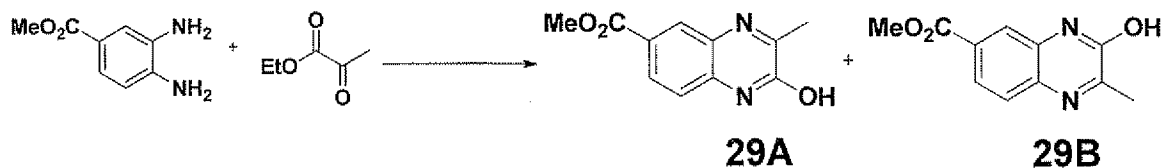
A una solución de **28E** (320 mg, 0,54 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (0,84 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto **28** en forma de un polvo de color blanquecino (170 mg, cis/trans = 3:1). CLEM (M+H) = 532.

Ejemplo 29



Etapa 1

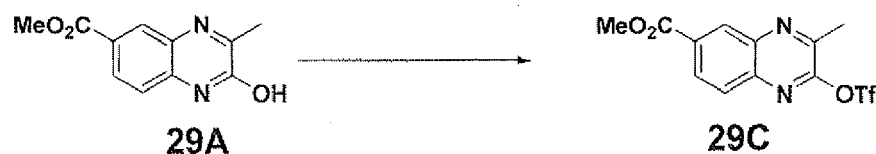
2-hidroxi-3-metilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una suspensión de 3,4-diaminobenzoato de metilo (5,0 g, 30,09 mmol) y piruvato de etilo (3,34 ml, 30,09 mmol, 1,0 equiv.) en 60 ml AcOH/EtOH (1:1) se calentó a 100 °C. Después de 2 h de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió a TA, tras lo cual apareció algo de precipitación. El sólido precipitado se filtró, se trituyó con EtOH frío (2 x 10 ml) seguido de Et₂O (2 x 30 ml) y se secó para proporcionar 2,42 g del compuesto **29B** en forma de un sólido de color pardo. Al licor madre se le añadió 150 ml Et₂O tras lo cual apareció más precipitación. El sólido precipitado se filtró, se trituyó con Et₂ y se secó para proporcionar 1,16 g del compuesto deseado **29A** en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 2

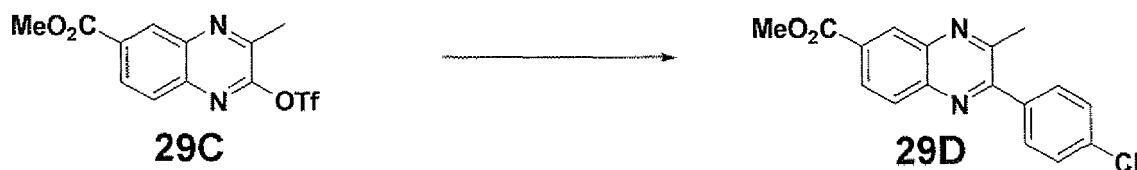
3-metil-2-(trifluorometilsulfonilo)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



A una mezcla de **29A** (1,81 g, 8,29 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se le añadió DBU (1,37 ml, 9,12 mmol, 1,1 equiv.). Después de agitar a esa temperatura durante 30 min, se añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (3,56 g, 9,95 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h después de lo cual se añadió agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir 2,9 g de **29C** en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 3

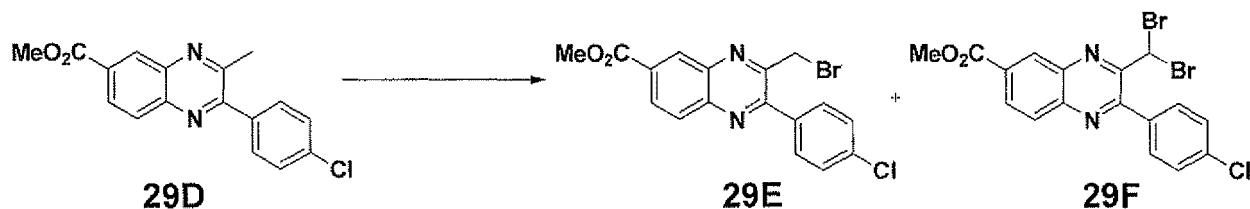
2-(4-clorofenil)-3-metilquinoxalina-6-carboxilato de metilo



Una mezcla de **29C** (2,9 g, 8,3 mmol) ácido 4-clorobencenoborónico (1,95 g, 12,45 mmol, 1,5 equiv.) Pd(PPh₃)₄ (958 mg, 0,83 mmol, 10 % mol) y K₃PO₄ (2,64 g, 12,45 mmol, 1,5 equiv.) en 30 ml de 1,4-dioxano/H₂O (4:1) se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró a medio volumen, se cargó en una columna ultrarrápida y se purificó eluyendo con EtOAc al 40 %/hexanos para producir 1,49 g del compuesto **29D**.

Etapa 4

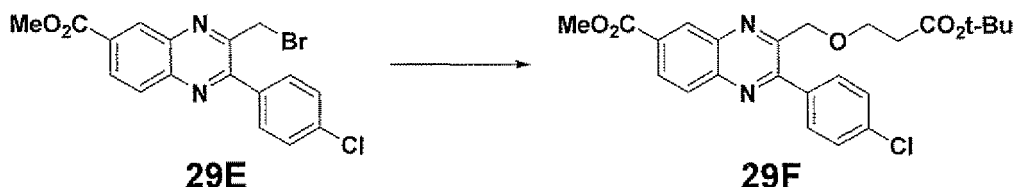
3-(bromometil)-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo



A una mezcla de **29D** (1,39 g, 4,44 mmol) en 25 ml AcOH se le añadió 1 ml de HBr (33 % en AcOH) seguido de tribromuro de piridinio (1,56 g, 4,88 mmol, 1,1 equiv.). Después de que se hubiese consumido todo el material de partida, se añadió H₂O (30 ml). La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir una mezcla de los productos. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 %/hexanos) proporcionó 250 mg del producto deseado **29E** en forma de un polvo de color blanco y 120 mg de **29F**.

Etapa 5

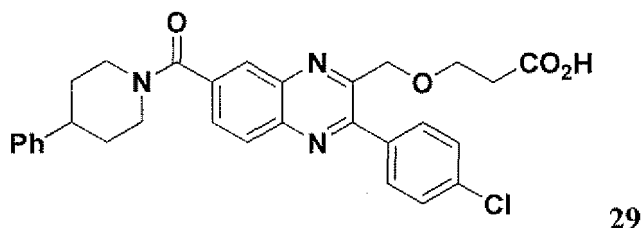
3-((3-*tert*-butoxi-3-oxopropoxi)metil)-2-(4-clorofenil)-quinoxalina-6-carboxilato de metilo



A una mezcla de NaH (54 mg, 1,35 mmol, 3,0 equiv.) en 5 ml de THF a 0 °C se le añadió gota a gota 3-hidroxipropionato de *tert*-butilo (200 µl, 1,35 mmol, 3,0 equiv.). Después de 30 min, se añadió gota a gota **29E** (175 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml) y la reacción se calentó gradualmente a TA. Después de 3 h de agitación, se añadieron 5 ml de una solución 0,5 N de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por TLC preparativa (EtOAc al 20 %/hexanos) proporcionó 30 mg del producto deseado **29F**.

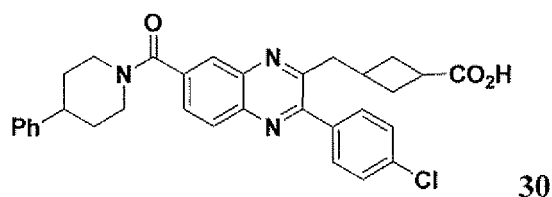
Etapas 6-8

ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(ácido 4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metoxi)propanoico



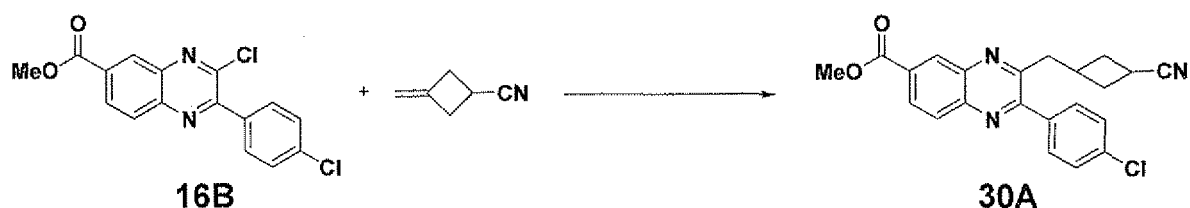
De una manera similar a la que se ha descrito previamente, el compuesto **29F** se trató secuencialmente con LiOH (2 equiv., THF-H₂O, 50 °C, 2 h), se acopló con 4-fenilpiperidina (HATU, DIPEA, DCM, TA durante una noche), y después se desprotegió con TFA para proporcionar el compuesto del título **29**. CLEM (M+H) = 530.

Ejemplo 30



Etapa 1

2-(4-clorofenil)-3-((3-cianociclobutil)metil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo

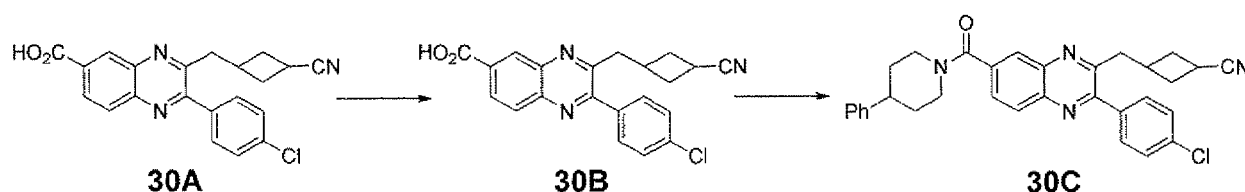


Una solución en agitación de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (0,218 g, 2,34 mmol, 1,5 equiv.) en THF (1 ml) en una

atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C. Se añadió 9-BBN (0,5 N en THF, 5,62 ml, 2,81 mmol, 1,8 equiv.) y la solución se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadieron 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo **16B** (520 mg, 1,56 mmol) Pd(dppf)₂Cl₂.CH₂Cl₂ (255 mg, 0,312 mmol, 20 % mol) y K₃PO₄ (993 mg, 4,68 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-15 %/hexanos) para producir 256 mg del producto deseado **30A**.

10 Etapas 2-3

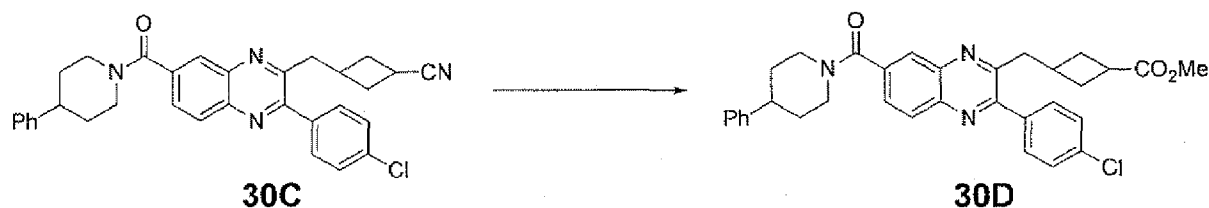
3-((3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclobutanocarbonitrilo



De una manera similar a la que se ha descrito previamente, **30A** se hidrolizó con LiOH (2 equiv., THF-H₂O, 3 h, TA) y después se acopló con 4-fenilpiperidina (1 equiv., 2 equiv. HATU, 2 equiv. DIPEA, DCM, durante una noche, TA) para proporcionar **30C**.

20 Etapas 4-5

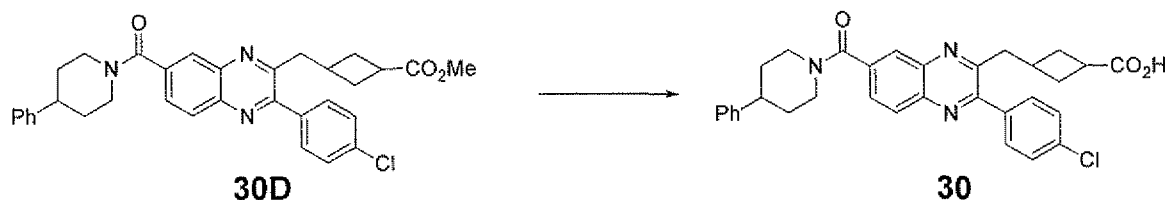
ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclobutanocarboxílico



A una solución de **30C** (150 mg, 0,29 mmol) en 5 ml de MeOH se le pasó HCl (g) a 0 °C. Después de 3 min de paso, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de disolvente y el HCl se concentraron, se diluyeron con H₂O y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20-30 %/hexanos) para producir 50 mg del producto deseado **30D**.

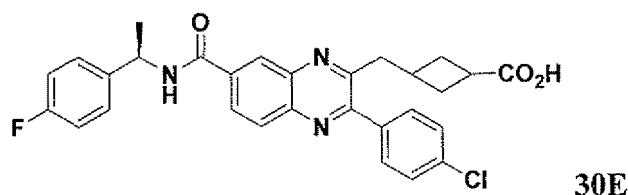
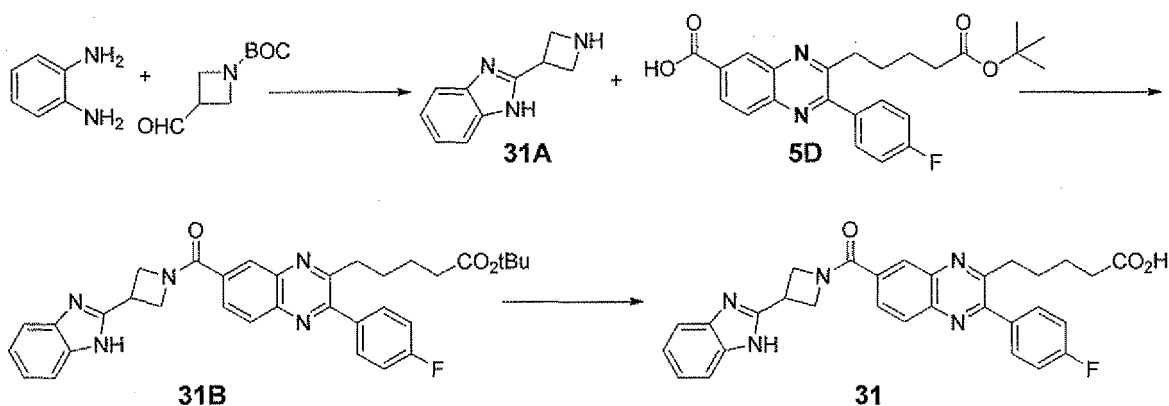
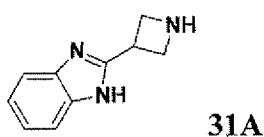
Etapa 6

ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclobutanocarboxílico

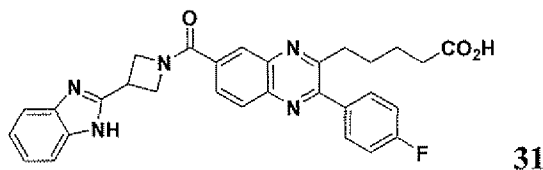


A una mezcla de **30D** (50 mg, 0,09 mmol) en 2 ml de THF se le añadió LiOH.H₂O (15 mg, 0,36 mmol, 4,0 equiv.) en 1 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N, se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ al 60 %/hexanos al 30 %/MeOH al 9 %/AcOH al 1 %) para producir 44 mg del producto deseado **30**. CLEM (M+H) = 540.

El compuesto **30E** se preparó de manera análoga usando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina en la Etapa 3. CLEM (M+H) = 518.

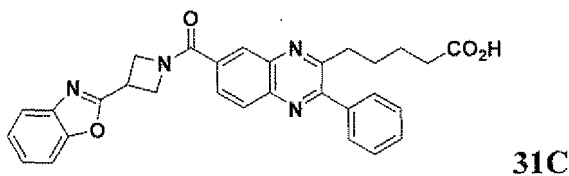
**Ejemplo 31****Etapas 1****2-(azetidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol**

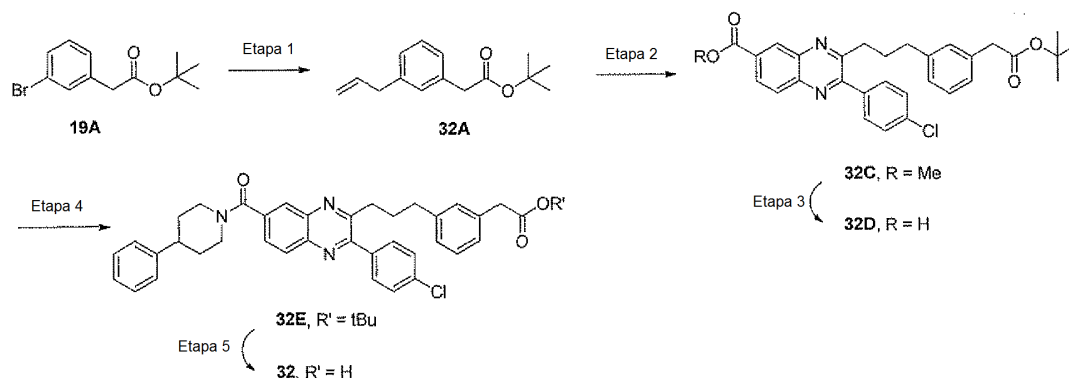
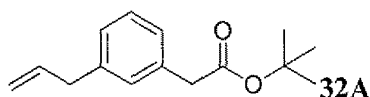
A una solución del compuesto 1,2-fenilenodiamina (1,0 g, 9,25 mmol) y 1-Boc-3-azetidinacarbonyl (2,1 g, 11,10 mmol) en 60 ml de IPA se le añadió Pd/C (10 %, 0,8 g). Después de calentarse a 80 °C durante 2 h, la mezcla se enfrió a TA, se filtró a través del CELITE, se concentró y se purificó (2,1 g). El producto se trató con HCl 4 N (8 ml) en 1,4-dioxano (20 ml) para dar 2 g del compuesto **31A** (Rendimiento = 83 %).

Etapas 2**ácido 5-(7-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)azetidina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico**

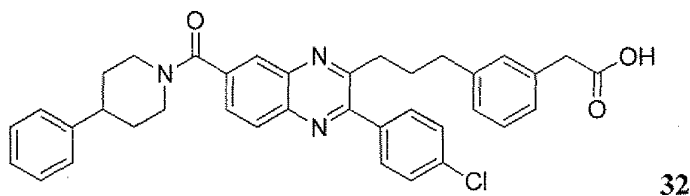
A una solución del compuesto **31A** (0,11 g, 0,46 mmol) y **5D** (0,13 g, 0,31 mmol) en 5 ml de DCM se le añadieron DEC (0,088 g, 0,46 mmol) HOBT (0,062 g, 0,46 mmol) y DIEA (0,16 ml, 0,93 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la mezcla se extrajo con DCM y NaHCO₃ saturado (ac.), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó (0,063 g). El producto **31B** se desprotegió con 0,5 ml de TFA en 5 ml de DCM para dar el compuesto del título **31** (0,051 g). EM (M+H) = 524.

El compuesto **31C** se preparó de manera análoga usando 2-aminofenol en la Etapa 1. EM (M+H) = 507.

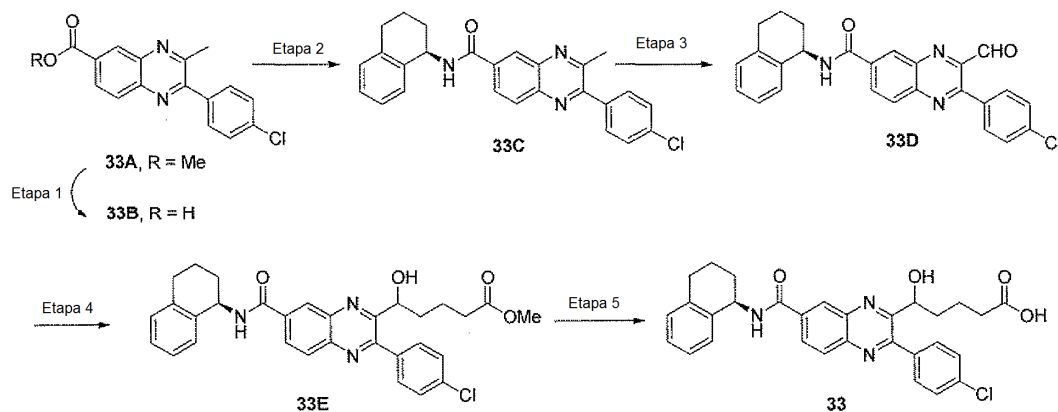


Ejemplo 32**5 Etapa 1****2-(3-allylphenil)acetato de terc-butilo**

10 A una solución de **19A** (2,0 g, 7,38 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron alitri-n-butilestaño (2,382 ml, 9,59 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,852 g, 0,738 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O . Se añadieron fluoruro potásico (10 g, 172 mmol) y 200 ml de H_2O a la mezcla orgánica y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Las capas se dividieron y se filtraron los sólidos a través de CELITE, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida (sobre 120 g de gel de sílice) en Et_2O al 0-10 % en hexanos para producir 1,24 g (rendimiento del 73 %) de **19B**.

Etapa 2-5**ácido 2-(3-(3-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético**

25 De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se acopló **19B** con 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**16B**) y se hidrolizó con LiOH. El ácido **32D** resultante se acopló con 4-fenilpiperidina y se desprotegió con TFA para proporcionar **32**. EM (M+H) = 604.

Ejemplo 33

Etapa 1-2

(R)-2-(4-clorofenil)-3-metil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)quinoxalina-6-carboxamida

- 5 De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se hidrolizó **33A** con LiOH y se acopló con (R)-tetrahidronaftalen-1-amina para proporcionar **33C**.

Etapa 3

10 **(R)-2-(4-clorofenil)-3-formil-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)quinoxalina-6-carboxamida**

- A **33C** (50 mg, 0,117 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió dióxido de selenio (19,45 mg, 0,175 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h. Después de un periodo de refrigeración, se concentró el exceso de disolvente y la mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa eluyendo con 3:1 Hex/EtOAc, después 2:1 Hex/EtOAc para producir 49 mg de **33D**.

Etapa 4

20 **5-{3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-hidroxipentanoato de metilo**

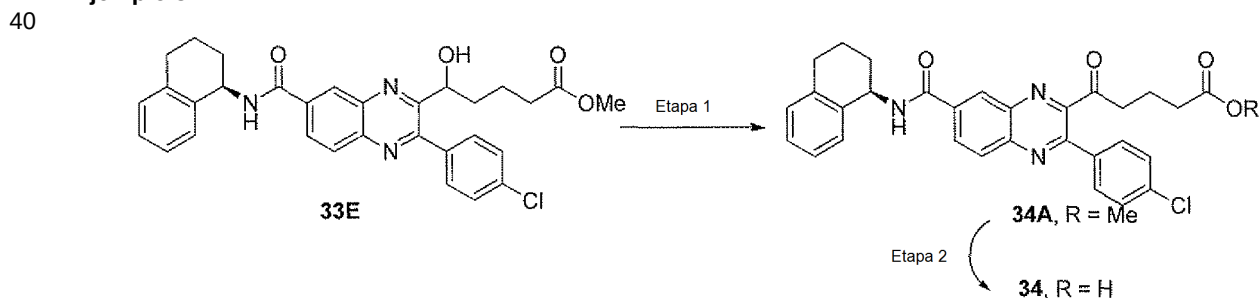
- A **33D** (246 mg, 0,557 mmol) y CuCN (4,99 mg, 0,056 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió bromuro de 4-etoxi-4-oxobutircinc en THF (3,34 ml, 1,670 mmol). La reacción se agitó a 22 °C durante una noche, después de lo cual se interrumpió con agua y ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo y con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sobre 80 g de gel de sílice) en EtOAc al 0-25-50 % en hexanos proporcionó 59 mg (rendimiento = 19 %) de **33E**.

Etapa 5

30 **ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-hidroxipentanoico**

- A **33E** (10,1 mg, 0,018 mmol) en THF (0,1 ml), agua (0,100 ml) y MeOH (0,100 ml) se le añadió LiOH (3,04 mg, 0,072 mmol). La reacción se agitó a 22 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua, se acidificó con HCl 1 N a pH<1 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por TLC preparativa en 10:1 DCM/MeOH para obtener 3,0 mg (rendimiento = 29 %) del producto deseado 2. EM (M+H) = 530.

Ejemplo 34



Etapa 1

45 **5-(3-(4-clorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-oxopentanoato (R)-metilo**

- A **33E** (50 mg, 0,090 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (76 mg, 0,179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante una noche. Después de EM indicara que la reacción se había completado, la mezcla se cargó en una placa preparativa TLC de 1 mm y eluyó dos veces con 2:1 Hex/EtOAc para producir 13 mg (rendimiento del 26 %) de **34A**.

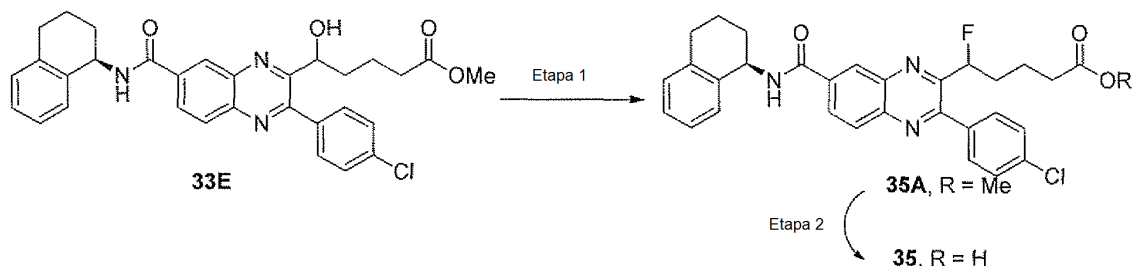
Etapa 2

55 **ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-oxopentanoico**

- A **34A** (13,0 mg, 0,023 mmol) en THF (0,3 ml), MeOH (0,300 ml) y agua (0,300 ml) se le añadió LiOH (3,92 mg, 0,094 mmol). La reacción se agitó a 22 °C y se purificó por TLC preparativa en 10:1 DCM/MeOH para obtener

5,0 mg (rendimiento del 41 %) del producto **34**. EM (M+H) = 528.

Ejemplo 35



Etapa 1

5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-fluoropentanoato de metilo

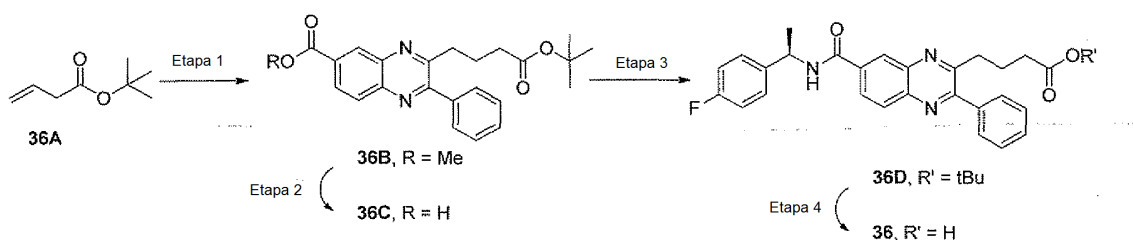
A **33E** (40 mg, 0,072 mmol) en dicloroetano (1 ml) se le añadió DAST (0,024 ml, 0,179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 22 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó en una placa preparativa TLC de 1 mm en 2:1 Hex/EtOAc para producir 38 mg de **35A**.

Etapa 2

ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-5-fluoropentanoico

A **35A** (38,7 mg, 0,069 mmol) en THF (0,3 ml), MeOH (0,300 ml) y agua (0,300 ml) se le añadió LiOH (11,60 mg, 0,276 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó por TLC preparativa en 10:1 DCM/MeOH para producir 2,5 mg de **35**. EM (M+H) = 532.

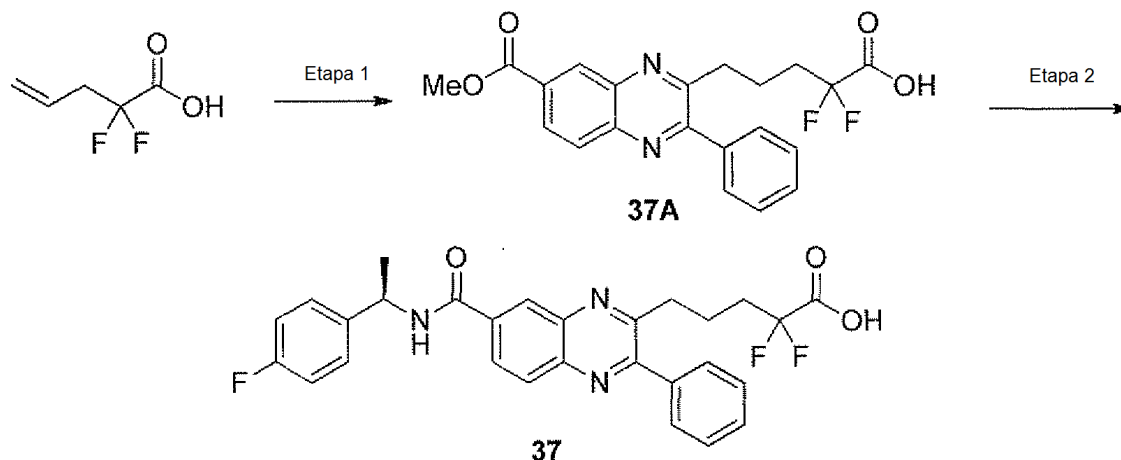
Ejemplo 36



Etapas 1-4

ácido (R)-4-(7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)butanoico

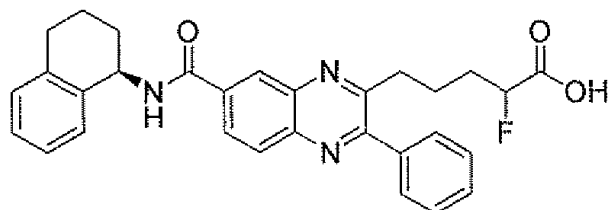
De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se acopló **36A** con 3-cloro-2-fenilquinoxalina-6-carboxilato de metilo (**6B**) y se hidrolizó con LiOH. El ácido **36C** resultante se acopló con (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina para proporcionar **36D** que se desprotegió con TFA para proporcionar **36**.

Ejemplo 37**5 Etapa 1****ácido 2,2-difluoro-5-(7-(metoxycarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico**

Se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (32,6 ml, 16,32 mmol) a una mezcla en agitación, enfriada a 0 °C de ácido 2,2-difluoropent-4-enoico (1,110 g, 8,16 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, antes se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El reactivo **6B** (1,4 g, 4,08 mmol) butil di-1-adamantilfosfina (0,117 g, 0,326 mmol) fosfato potásico tribásico (1,732 g, 8,16 mmol) y aducto tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (0,084 g, 0,082 mmol) se disolvieron en H₂O (13,60 ml) y THF (27,2 ml). La solución se añadió al aducto 9-BBN y se agitó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 1x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g de gel de sílice), eluyendo con EtOAc/Hexanos (del 10 % al 80 %) para dar **37A** en forma de una espuma de color amarillo. EM (M+H) = 508.

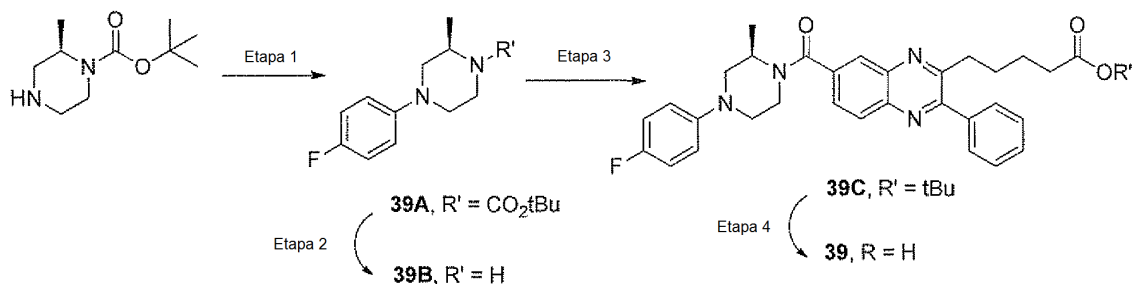
20 Etapa 2**ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico**

Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (281 µl, 0,562 mmol) a una mezcla en agitación, enfriada a 0 °C de (R)-1-(4-fluorofenil)etilamina (31,3 mg, 0,225 mmol) y **6A** (45 mg, 0,112 mmol) en THF (1124 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió por NH₄Cl y tratamiento. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + TFA al 0,1 %, para dar 20 mg (rendimiento del 34 %) de **37** en forma de un sólido de color naranja.

30 Ejemplo 38**38** (racémico)**38A** (enantiómero que eluye en 1^{er} lugar)**38B** (enantiómero que eluye en 2^o lugar)

De una manera similar a la que se ha descrito previamente (Etapa 3), 2-fluoropent-4-enoato de etilo (preparado a partir yoduro de alilo de fluoroacetato de etilo, NaH y yoduro de alilo en HMPA y benceno, 80 °C, 12 h como se describe en J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 15521, S-21) se hizo reaccionar secuencialmente con 9-BBN y **6B** para proporcionar el éster etílico deseado, que se trató secuencialmente con LiOH para proporcionar ácido 2-fluoro-5-(3-fenil-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoyl)quinoxalin-2-il)pentanoico (**38**, CLEM, M+H = 498).

Los enantiómeros del **38** se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (columna AD, inyectada en MeOH, MeOH al 55 % codisolvente y CO₂ al 45 %) para proporcionar **38A** (CLEM, M+H = 498) y **38B**. EM (M+H) = 498.

Ejemplo 39**5 Etapa 1****4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo**

Una mezcla de 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (1,7 g, 8,49 mmol) 1-bromo-4-fluorobenceno (1,63 g, 9,34 mmol, 1,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,78 g, 0,85 mmol) 0,1 equiv.), P(tBu)₃ (0,343 g, 1,70 mmol) 0,2 equiv.) y *t*-BuOK (0,952 g, 8,49 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (8,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 110 °C durante 1 h en un microondas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10-20 %/hexanos para producir 1,9 g de **39A**.

Etapa 2**(*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazina**

A una solución de **39A** (1,9 g, 6,45 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (3,0 ml, 38,7 mmol, 6,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se concentró el exceso de TFA para producir el producto **39B** que se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 3**5-(7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoato de (*R*)-terc-butilo**

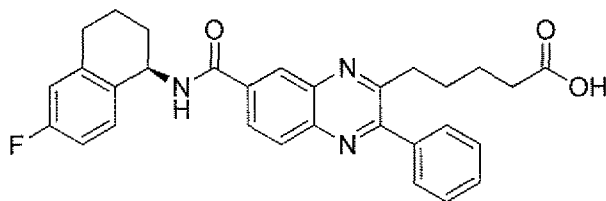
A un matraz que contenía el ácido carboxílico **6D** (2,2 g, 5,41 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadieron (*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-metilpiperazina (1,16 g, 5,95 mmol, 1,1 equiv.), base de Hunig (3,75 ml, 21,65 mmol) 4,0 equiv.) y HATU (4,12 g, 10,82 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 10-30 %/hexanos) para producir 2,3 g de **39C** (rendimiento del 69 %).

Etapa 4**ácido (*R*)-5-(7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico**

A una solución de **39C** (2,3 g, 3,95 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió TFA (1,83 ml, 23,68 mmol, 6,0 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de que se completa la reacción, se concentró el exceso de TFA para producir el producto **39** que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 2-4 %/CH₂Cl₂ para producir 1,9 g de producto **39** deseado. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 8,16 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,08 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 3H), 7,08 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,00-6,97 (m, 2H), 3,61-3,36 (m, 3H), 3,03 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,91 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 2,72 (dt, 1H, J = 2,5 Hz, J = 11,5 Hz, J = 14,5 Hz), 2,47 (m, 2H), 2,16 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,74-1,70 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 3H). EM (M+H) = 527.

Ejemplo 40

ácido (*R*)-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico

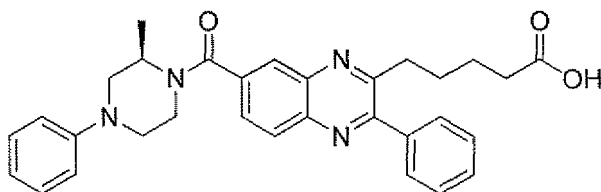


40

De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se hidrolizó **6C** con LiOH. El ácido **6D** resultante se acopló con la (*R*)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina y se desprotegió con TFA para proporcionar **40**. RMN ¹H (DM-SO, 500 MHz) δ 11,97 (s, 1H), 9,17 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,65 (d, 1H, *J* = 2 Hz), 8,28 (dd, 1H, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8,5 Hz), 8,13 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,30 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7,02-6,98 (m, 2H), 5,28 (c, 1H, *J* = 7 Hz, *J* = 12 Hz), 3,02 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,15 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 2H). EM (M+H) = 498.

Ejemplo 41

ácido (*R*)-5-(7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico

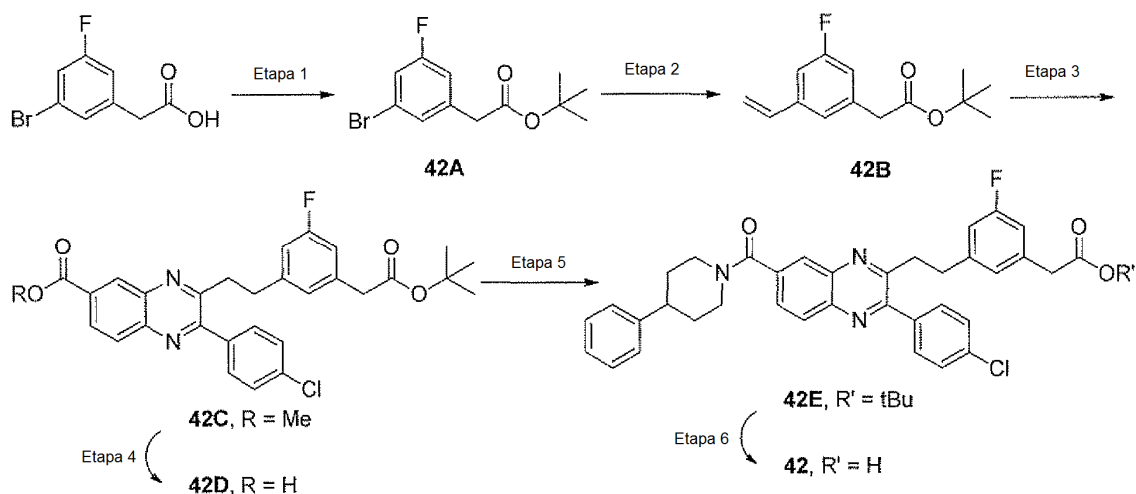


41

De una manera similar a la que se ha descrito previamente, se hidrolizó **6C** con LiOH. El ácido **6D** resultante se acopló con (*R*)-3-metil-1-fenilpiperazina y se desprotegió con TFA para proporcionar **41**. RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 8,16 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 2 Hz, *J* = 8,5 Hz), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,82 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 3,71-3,49 (m, 3H), 3,03 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,76 (dt, 1H, *J* = 3,5 Hz, *J* = 12 Hz, *J* = 15,5 Hz), 2,44 (m, 2H), 2,16 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 3H). EM (M+H) = 509.

Ejemplo 42

ácido 2-(3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofenil)acético

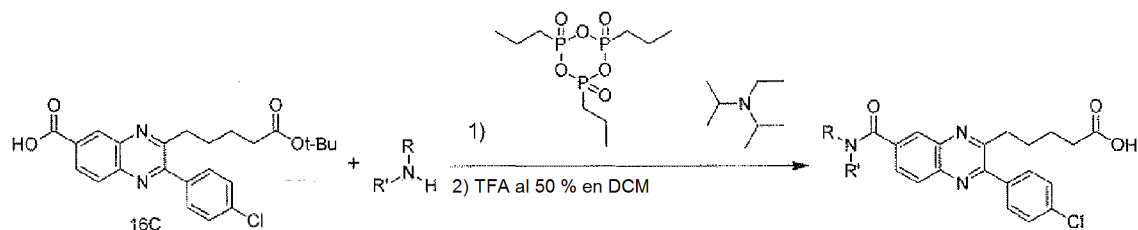


De una manera similar a la que se ha descrito previamente para el compuesto **19**, se hizo reaccionar ácido 3-bromo-5-fluorofenilacético con TFAA y *t*-BuOH para proporcionar 2-(3-bromo-5-fluorofenil)acetato de *tert*-butilo **42A** y se acopló con viniltrifluoroborato potásico para proporcionar **42B**. El compuesto de vinilo **42B** resultante se acopló con 3-cloro-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxilato de metilo (**16B**) y se hidrolizó con LiOH. El ácido **42D** resultante se

acopló con 4-fenilpiperidina y se desprotegió y se desprotegió con TFA para proporcionar **42** (CLEM, M+H = 608).

Ejemplo 43

5 Preparación paralela de compuestos que portan un sustituyente 4-clorofenilo R² del compuesto **16C**



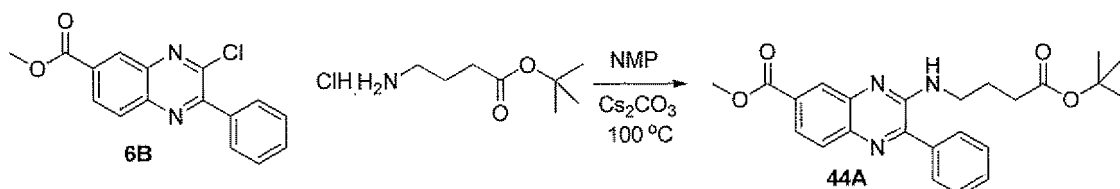
10 En veinticuatro viales de 2 dram se añadieron las aminas (R¹) (R²) NH (0,044 mmol), seguido de una solución DCM (1,0 ml) de ácido 3-(5-*tert*-butoxi-5-oxopentil)-2-(4-clorofenil)quinoxalina-6-carboxílico **16C** (15,0 mg, 0,034 mmol) y DIEA (24 µl, 0,137 mmol). Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 5 min, después se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (50 % p/p en EtOAc) (30,0 µl, 0,050 mmol), y después se taparon y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche.

15 Después se añadió ácido trifluoroacético (50 %) en DCM (1,0 ml, 6,49 mmol) a cada uno de los viales. Después los viales se volvieron a tapar y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se concentró al vacío de cada vial.

20 Después, se añadió DMSO (1,0 ml) a cada uno de los viales. Los viales se sometieron a ultrasonidos hasta que todos estaban en solución, y las soluciones de DMSO pasaron a través de una placa de filtro al vacío en una placa de pozo profundo y se purificaron por cromatografía de fase inversa.

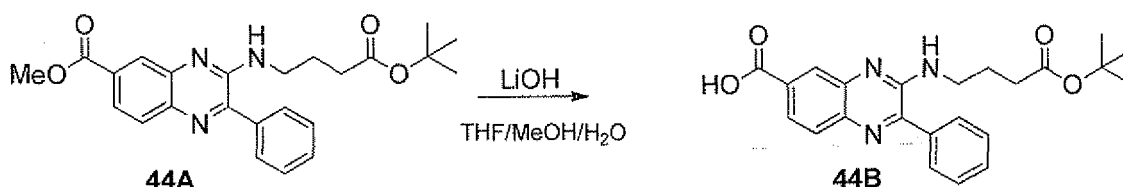
Ejemplo 44

25 Etapa 1



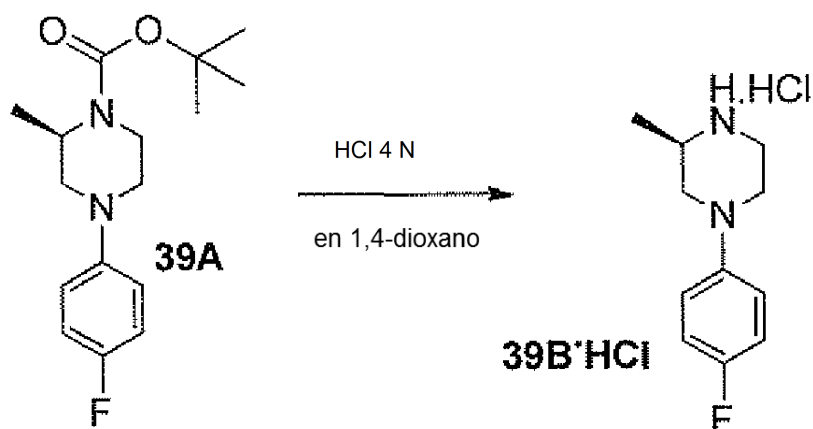
30 A la mezcla del compuesto **6B** (8,6 g, 28,8 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (50 ml), sal HCl H-gamma-ABU-OtBu (7,04 g, 36,0 mmol) y Cs₂CO₃ (23,45 g, 72,0 mmol) se agitó y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (200 ml) y salmuera (150 ml x 3) para dar una pasta de color pardo. La pasta se separó por cromatografía ultrarrápida (220 g de gel de sílice) que eluyó con EtOAc del 10~20 %/Hexanos para dar el compuesto **44A** (10,5 g, 82%).

35 Etapa 2



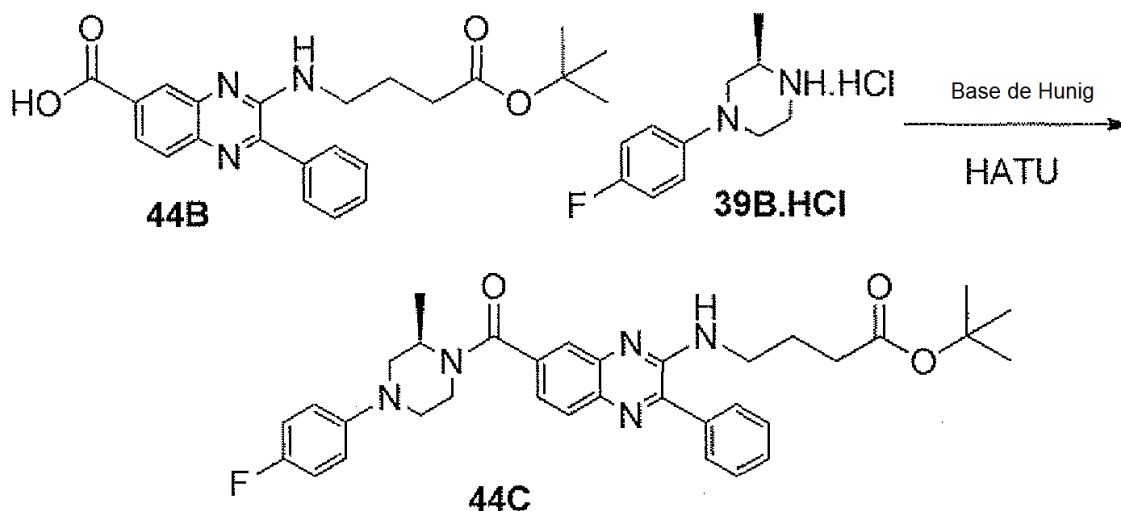
40 La mezcla de **44A** (10,3 g, 24,4 mmol) en THF/MeOH/H₂O (50 ml, 2:2:1) y LiOH-H₂O (2,05 g, 48,9 mmol) se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 2). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto **44B** (9,4 g, 76 %).

Etapa 3



- 5 Una mezcla de **39A** (0,95 g, 3,23 mmol) en diclorometano (2 ml) y HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,03 ml, 16,14 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de HCl y los disolventes se retiraron *al vacío* para dar 0,74 g del compuesto **39B·HCl** (0,74 g, 99%).

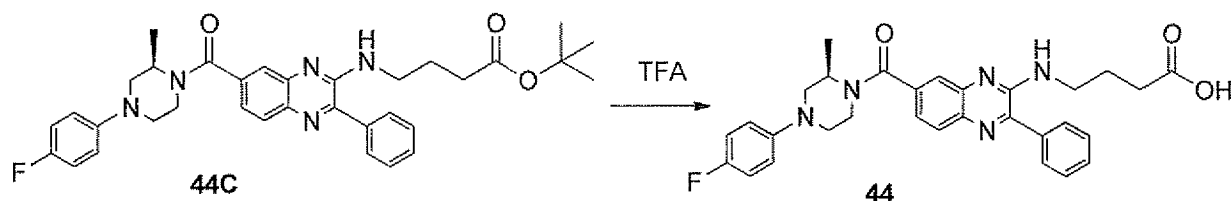
Etapa 4



- 15 La mezcla del compuesto **44B** (2,0 g, 4,91 mmol) en diclorometano (20 ml), compuesto **39B·HCl** (1,13 g, 4,91 mmol) base de Hunig (1,59 g, 12,27 mmol) y HATU (2,80 g, 7,36 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con diclorometano (100 ml)/ agua (40 ml), y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc al 20~30 %/Hexanos para dar el compuesto **44C** (1,6 g, 51%).

Etapa 5

- 20 ácido (*R*)-4-((7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico

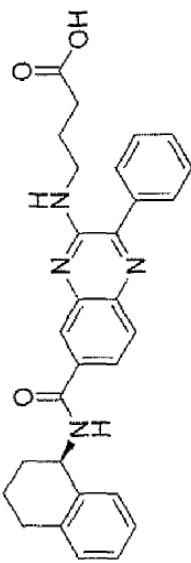
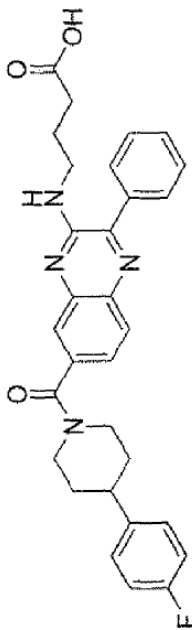
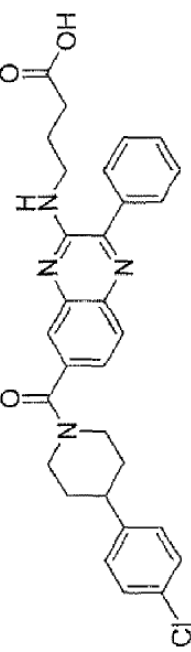
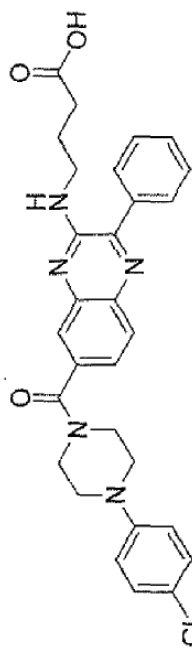
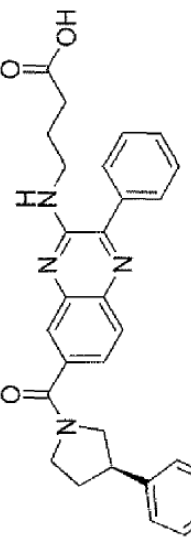


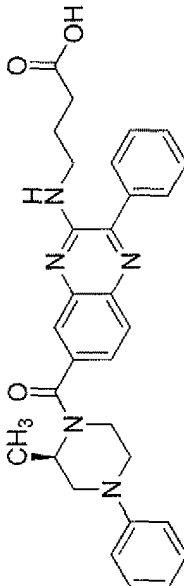
Una mezcla del compuesto **44C** (1,4 g, 2,40 mmol) en diclorometano (2 ml) y TFA (2,73 g, 23,99 mmol) se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de TFA y el disolvente se retiraron para dar una goma de color pardo. La goma se neutralizó con NaOH 2 N y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g gel de sílice) eluyendo con EtOAc al 40~60 %/hexanos para dar el compuesto **44** (1,15 g, 86%). EM (M+H) = 528.

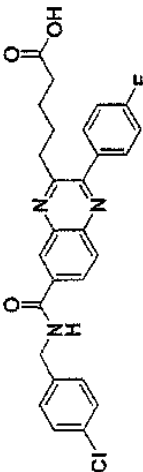
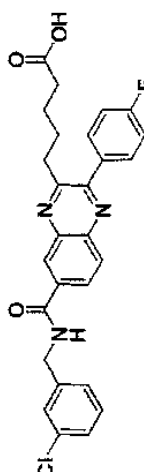
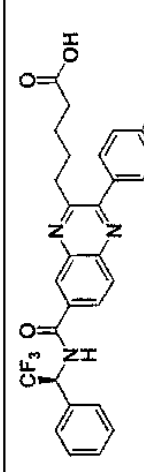
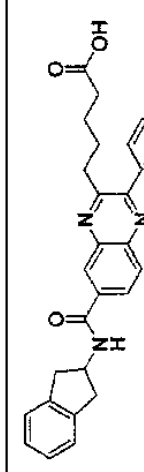
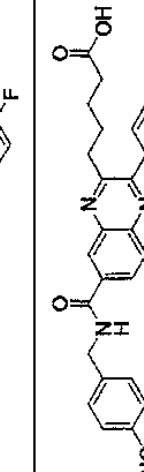
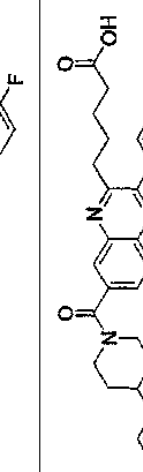
- 5 El Compuesto **44H**, que se muestra a continuación, se preparó de una manera similar. RMN ^1H (DMSO, 500 MHz) δ 7,84 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz, $J = 8$ Hz), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,95-6,88 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 2H), 3,63-3,5 (m, 2H), 3,46 (c, 2H, $J = 6,5$ Hz, $J = 12,5$ Hz), 3,38-3,05 (m, 4H), 2,29 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 1,86 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz).
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 44:

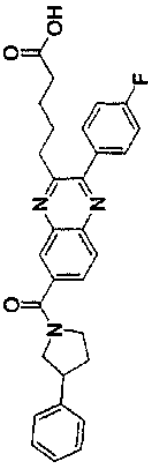
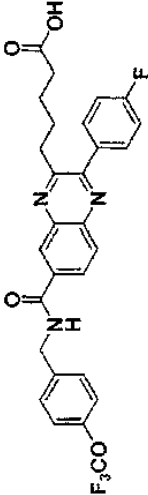
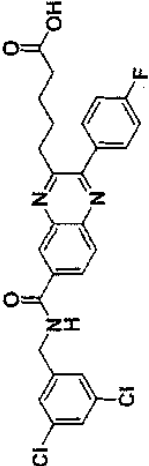
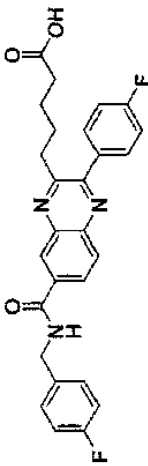
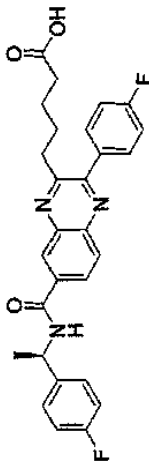
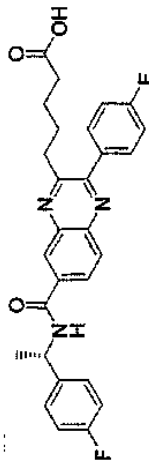
n.º	Estructura	Nombre	M+H
44D		ácido (R)-4-((7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	473
44E		ácido (R)-4-((7-((6-fluoro-2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	499
44F		ácido 4-((3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico	496
44G		ácido (R)-4-((7-((1-(4-cianofenil)etil)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	480
44H		ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	514

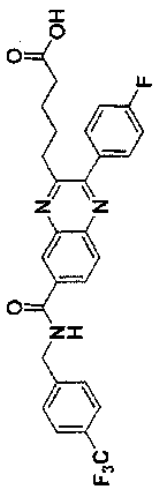
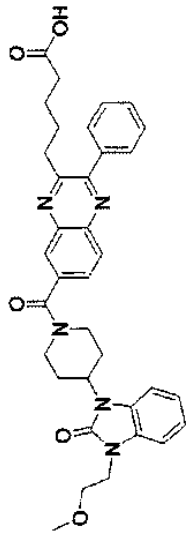
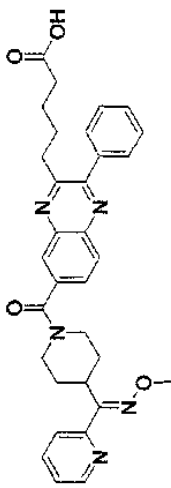
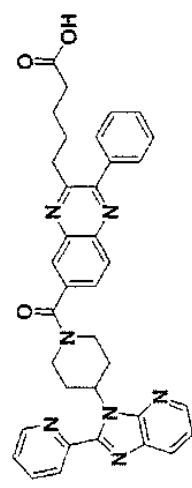
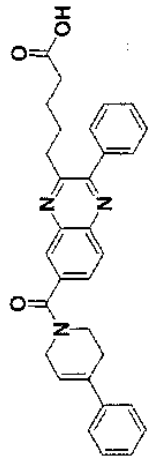
44i		ácido (R)-4-((3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico	481
44J		ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	513
44K		ácido 4-((7-(4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	529
44L		ácido 4-((7-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	530
44M		ácido (R)-4-((3-fenil-7-((3-fenilpirolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico	481

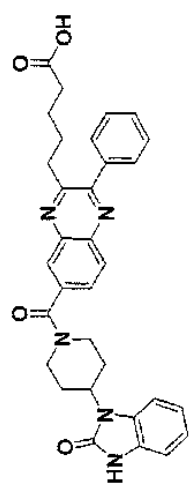
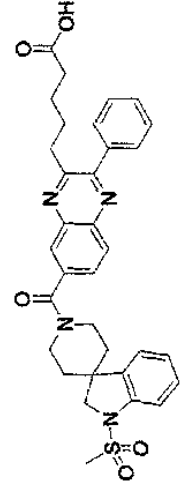
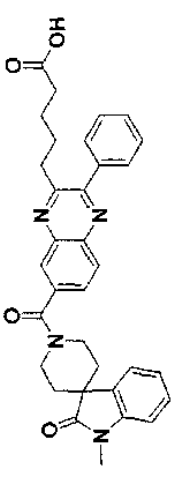
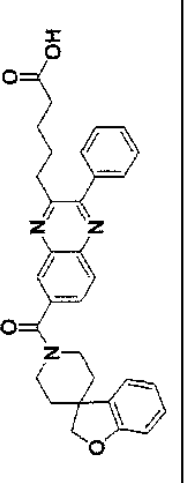
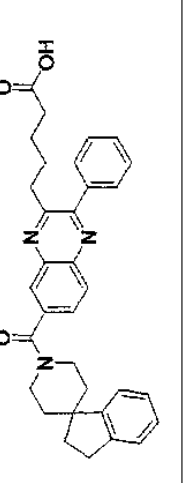
44N		ácido (R)-4-((7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico	510
------------	---	---	-----

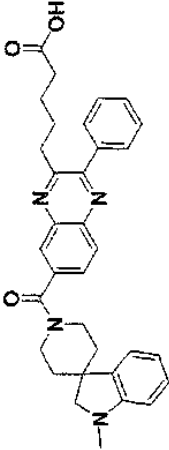
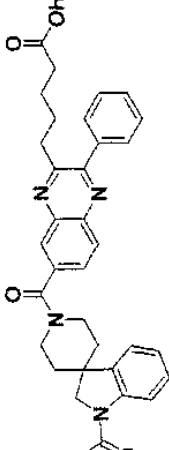
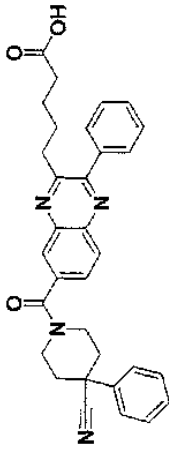
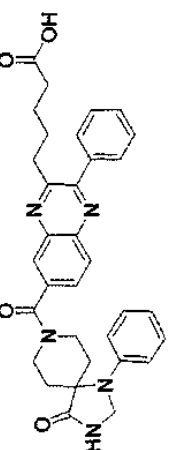
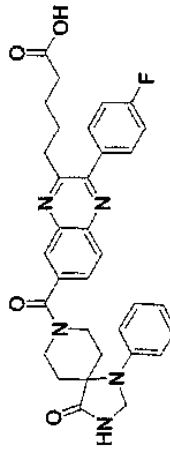
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo procedimientos similares a los ejemplificados en los ejemplos anteriores.

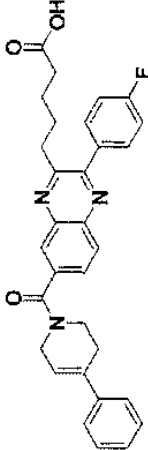
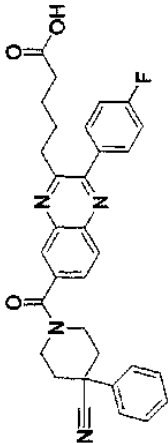
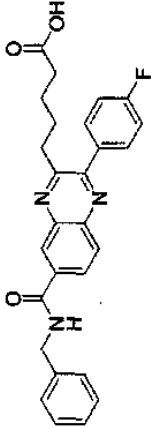
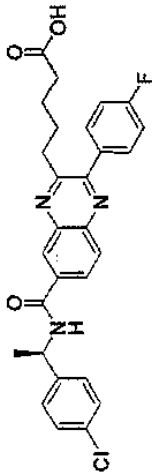
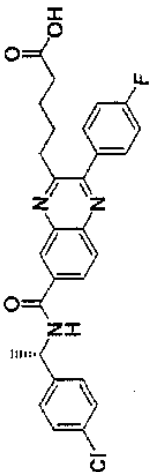
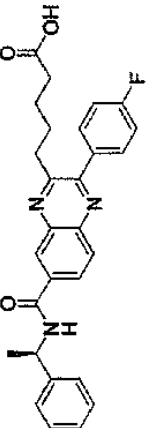
n.º	Estructura	Nombre	M+H
100		ácido 7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinasentanico	492
101		ácido 7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinasentanico	492
102		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-fenilet)amino]carbonil]-2-quinoxalinasentanico	526
103		ácido 7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinasentanico	484
104		ácido 7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinasentanico	483
105		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinasentanico	512

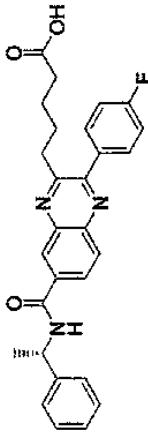
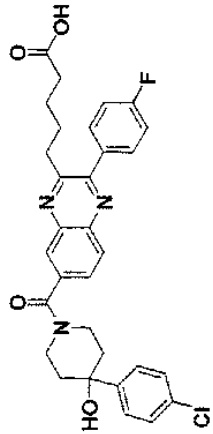
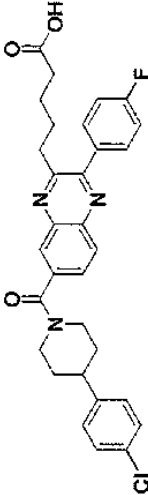
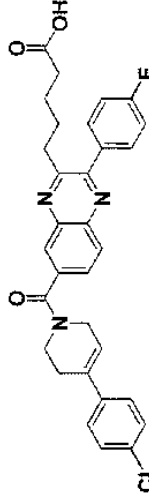
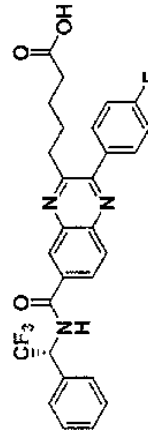
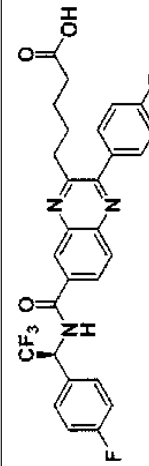
106		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanico	498
107		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanico	542
108		ácido 7-[[[3,5-diclorofenil]metil]amino]carbonyl]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanico	526
109		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[4-(4-fluorofenil)metil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanico	476
110		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanico	490
111		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanico	490

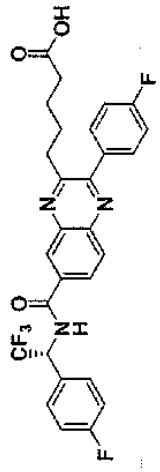
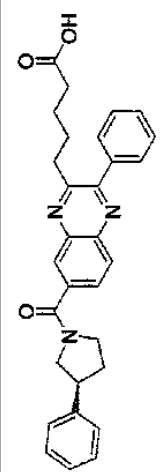
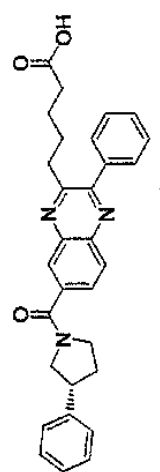
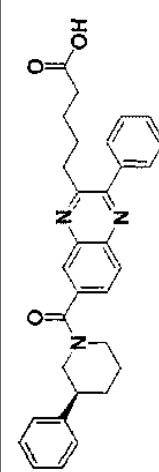
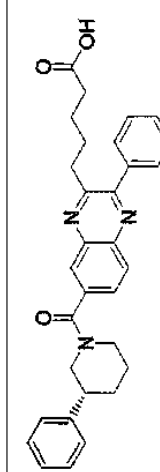
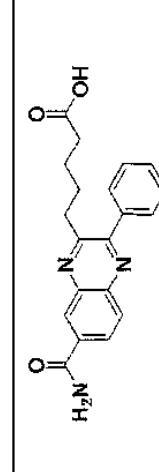
112		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	526
113		ácido 7-[[4-[2,3-dihidro-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	608
114		ácido 7-[[4-[(E)-(metoximino)-2-piridinilmetil]-1-piperidinil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	552
115		ácido 3-fenil-7-[[4-[2-(2-piridinil)-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	612
116		ácido 7-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	492

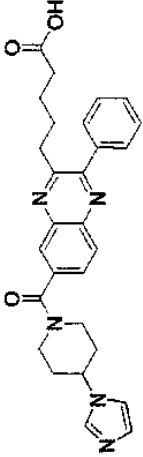
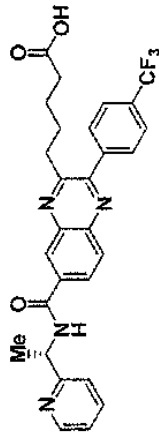
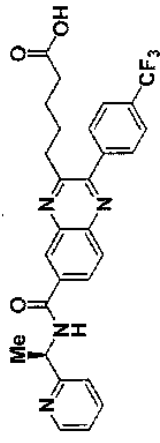
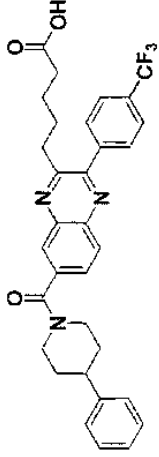
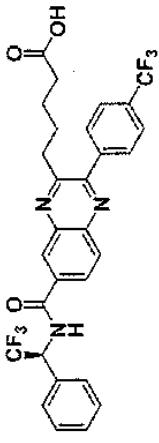
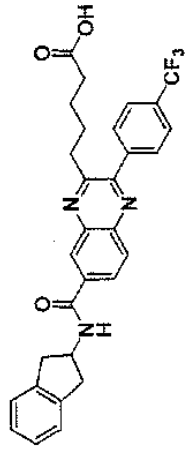
117		ácido 7-[[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinil]carboxil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanóico	550
118		ácido 7-[[1,2-dihidro-1-(metilsulfonil)espiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il]carboxil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanóico	599
119		ácido 7-[(1,2-dihidro-1-metil-2-oxoespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il]carboxil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanóico	549
120		ácido 3-fenil-7-(espiro[benzofuran-3(2H),4'-piperidin]-1-il)carboxil]-2-quinoxalinapentanóico	522
121		ácido 7-[(2,3-dihidroespiro[1H-indene-1,4'-piperidin]-1'-il]carboxil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanóico	520

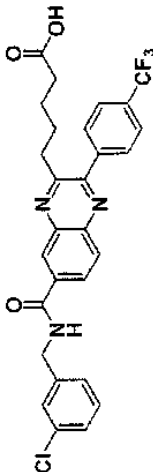
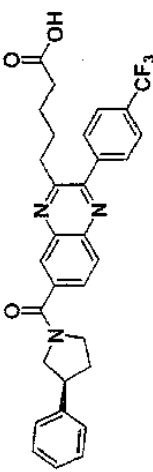
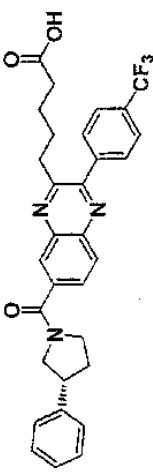
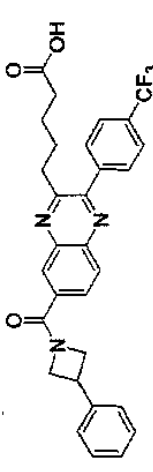
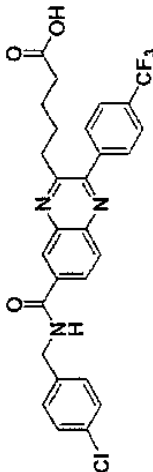
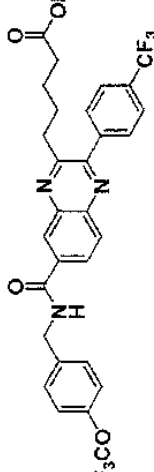
122		ácido 7-[(1,2-dihidro-1-metilespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-3-fenil]-2-quinoxalinapentanoico	535
123		ácido 7-[(1-acetil-1,2-dihidroespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-3-fenil]-2-quinoxalinapentanoico	563
124		ácido 7-[(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	519
125		ácido 7-[(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	564
126		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]dec-8-il)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	582

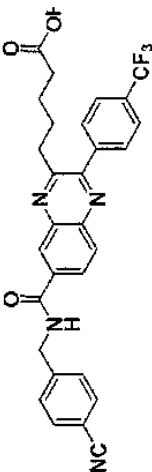
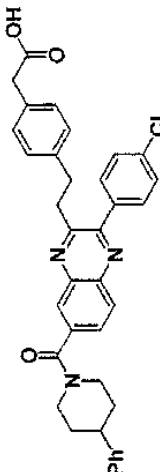
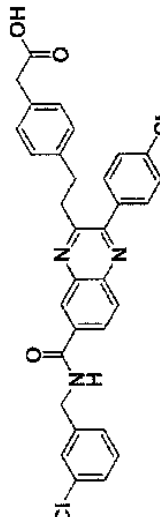
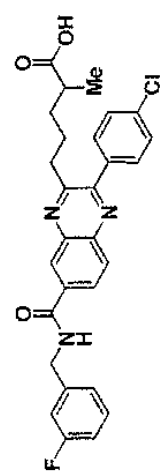
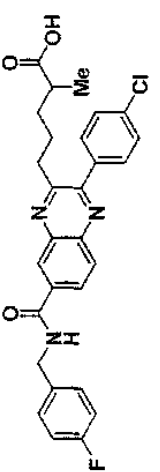
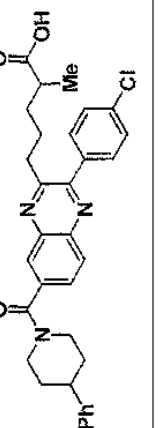
127		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	510
128		ácido 7-[(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	537
129		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[fenilmetil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	458
130		ácido 7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	506
131		ácido 7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	506
132		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(R)-feniletil]amina]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	472

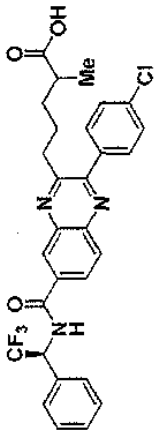
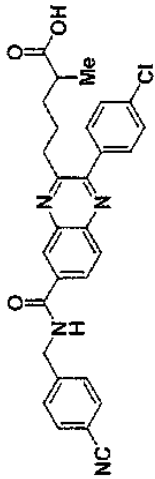
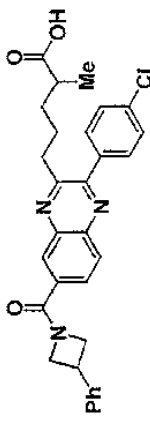
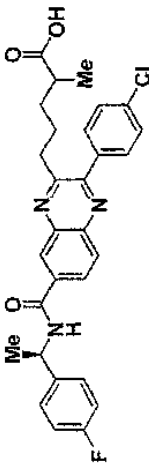
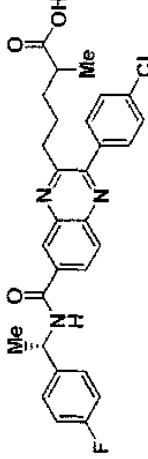
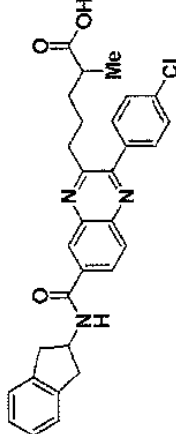
133		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[1(S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	472
134		ácido 7-[[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	562
135		ácido 7-[[4-(4-clorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	546
136		ácido 7-[[4-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	544
137		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	526
138		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[2,2,2-trifluoro-1(S)-4-fluorofeniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	544

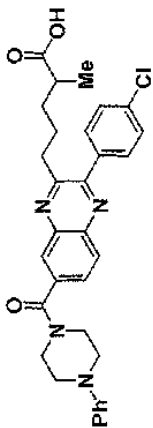
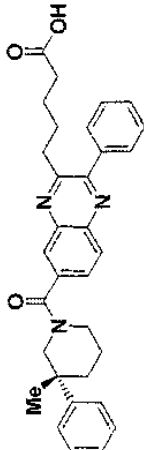
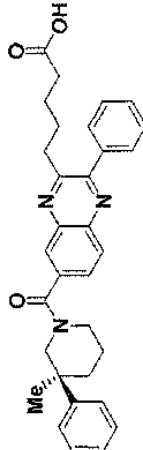
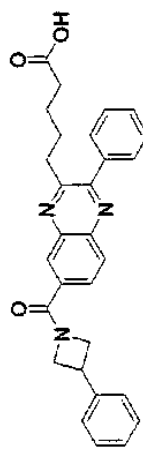
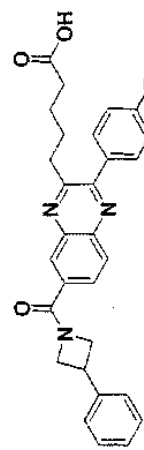
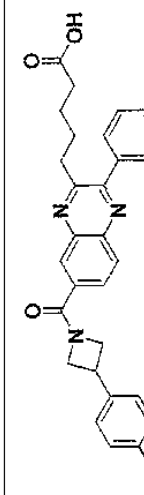
139		ácido 3-(4-fluorafenil)-7-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	544
140		ácido 3-fenil-7-[(3S)-fenil-1-pirrolidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	480
141		ácido 3-fenil-7-[(3R)-fenil-1-pirrolidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	480
142		ácido 3-fenil-7-[(3S)-fenil-1-piperidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	494
143		ácido 3-fenil-7-[(3R)-fenil-1-piperidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	494
144		ácido 5-(7-carbamoil-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	350

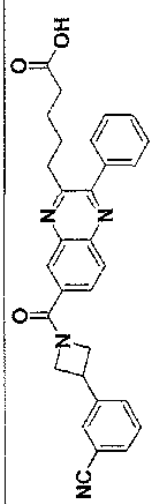
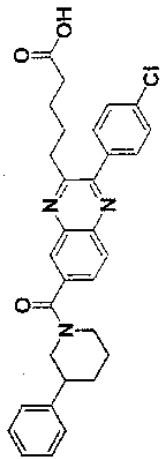
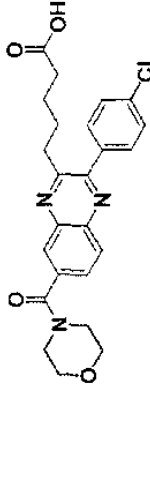
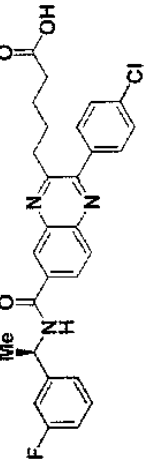
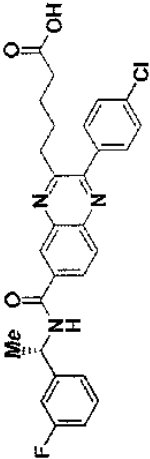
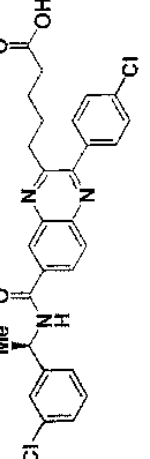
145		ácido 5-(7-(4-(1H-imidazol-1-yl)piperidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	484
146		ácido 7-[[[1(S)-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	523
147		ácido 7-[[[1(R)-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	523
148		ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	562
149		ácido 3-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	576
150		ácido 7-[[[2,3-dihidro-1H-inden-2-il]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	534

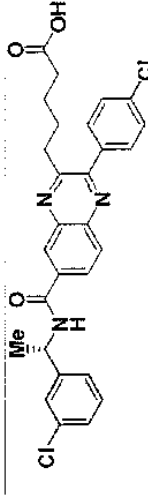
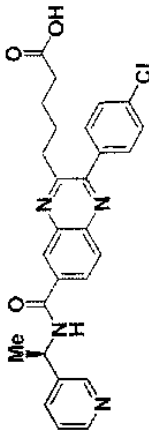
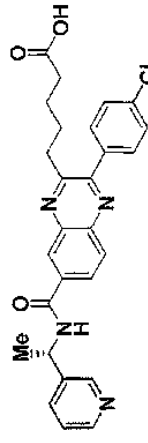
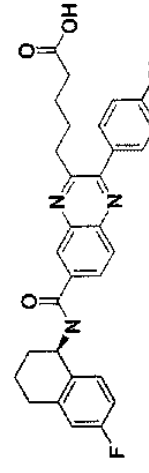
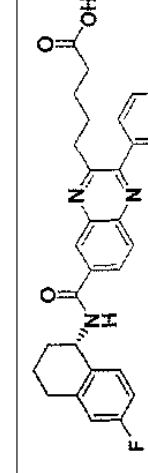
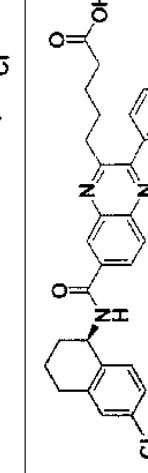
151		ácido 7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	542
152		ácido 7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	548
153		ácido 7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	548
154		ácido 7-[(3-fenil-1-azetidil)carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	534
155		ácido 7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	542
156		ácido 7-[[[(4-(trifluorometoxi)fenil)metil]amino]carbonyl]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	592

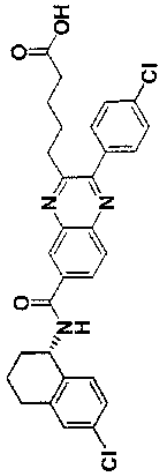
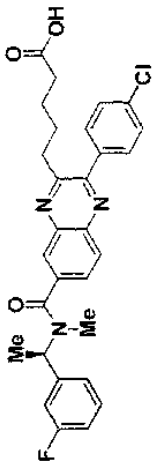
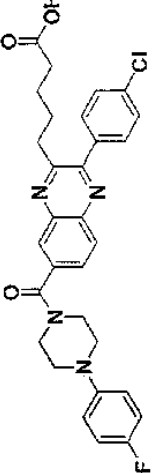
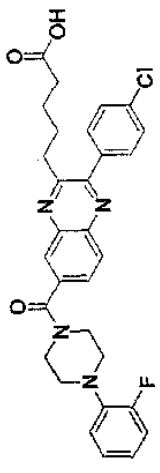
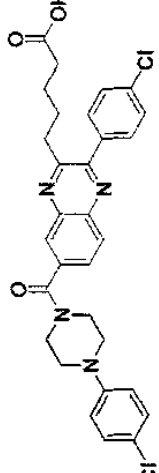
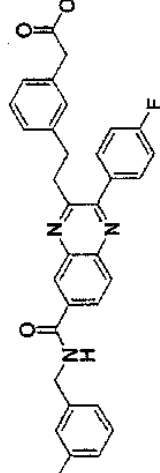
157		ácido 7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-3-[[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico	533
158		ácido 4-[2-{3-(4-clorofenil)-7-{(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinil}etil]bencenoacético	590
159		ácido 4-[2-{3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil}etil]bencenoacético	570
160		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	506
161		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)anetil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	506
162		ácido 3-(4-clorofenil)-alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	542

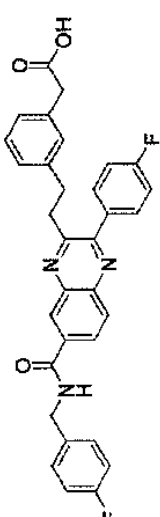
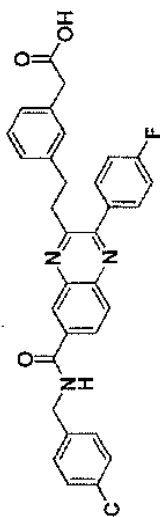
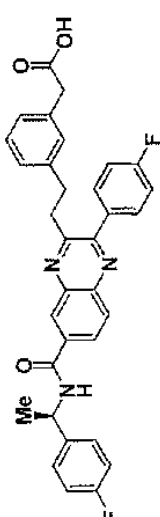
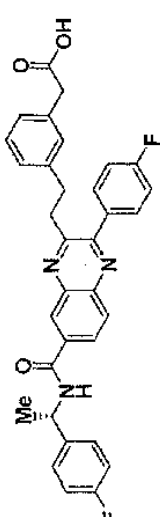
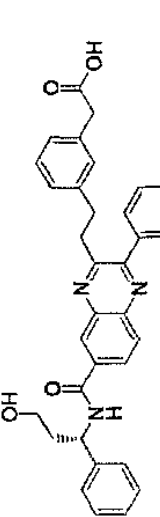
163		ácido 3-(4-clorofenil)-alfa-metil-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	556
164		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	513
165		ácido 3-(4-clorofenil)-alfa-metil-7-[(3-fenil-1-azetidil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	514
166		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(R)-4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	520
167		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(S)-4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	520
168		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	514

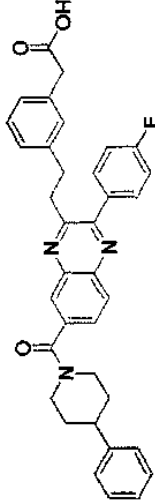
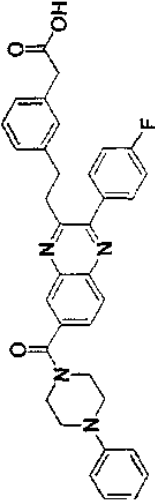
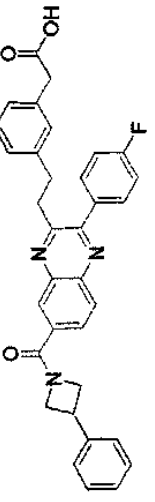
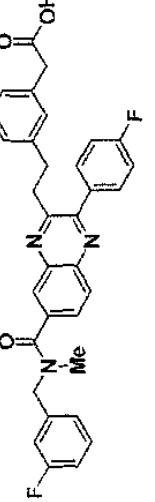
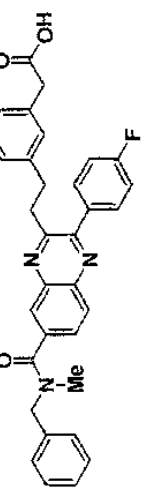
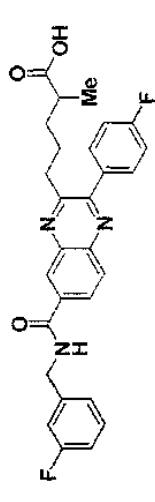
169		ácido 3-(4-cloropbenil)-alfa-metil-7 [(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	543
170 *		ácido 7-[(3(R)-metil-3-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	508
171 *		ácido 7-[(3(S)-metil-3-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	508
172		ácido 3-fenil-7 [(3-fenil-1-azetidilil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	466
173		ácido 3-(4-fluorofenil)-7 [(3-fenil-1-azetidilil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	484
174		ácido 7-[[3-(4-cianofenil)-1-azetidilil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	491

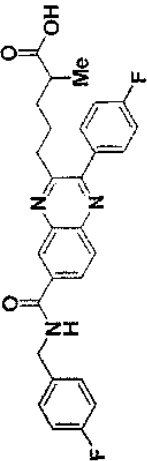
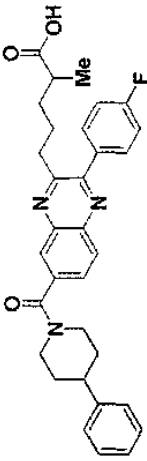
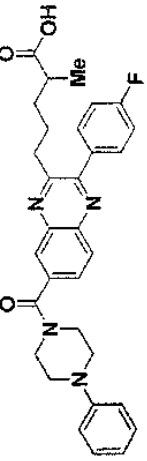
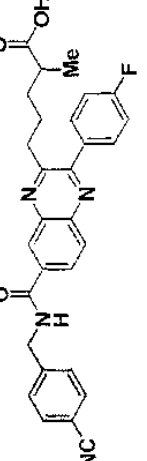
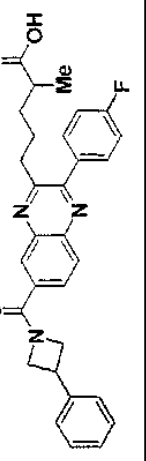
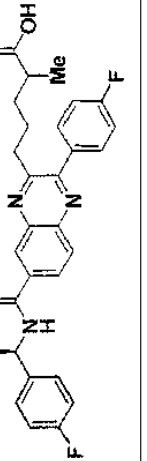
175		ácido 7-[[3-(3-cianofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	491
176		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[3-fenil-1-piperidil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	528
177		ácido 3-(4-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-2-quinoxalinapentanoico	454
178		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(3-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	506
179		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(3-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	506
180		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(3-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	522

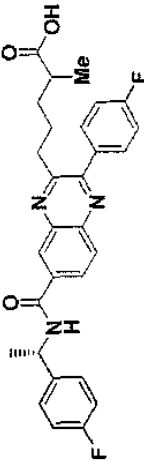
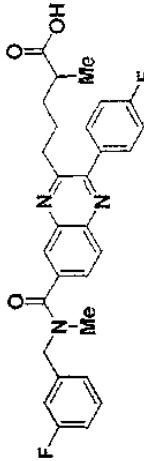
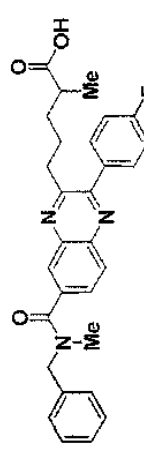
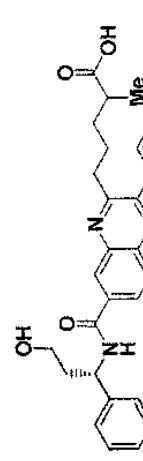
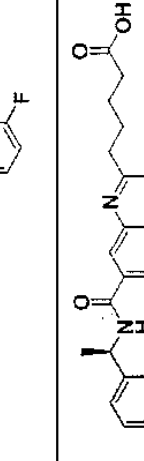
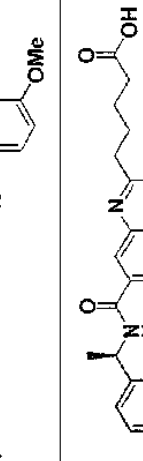
181		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(3-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	522
182		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(3-piridinil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	489
183		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(3-piridinil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	489
184		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	532
185		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-naftalenil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	532
186		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	548

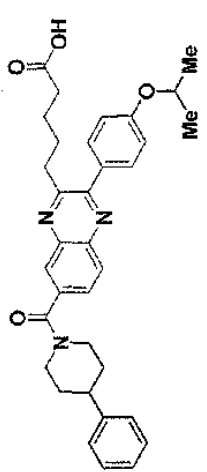
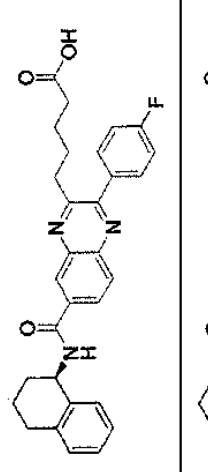
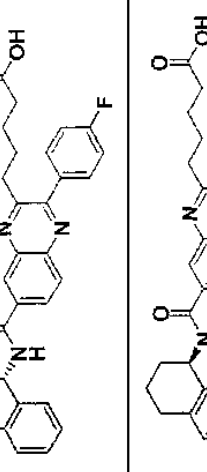
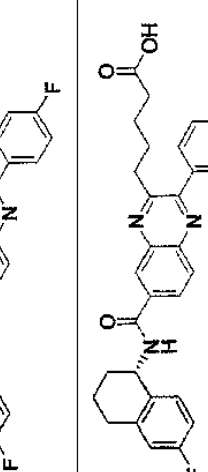
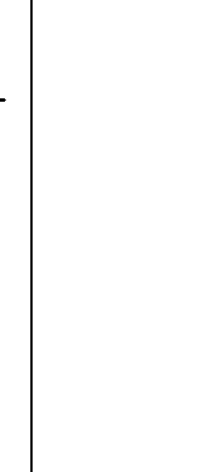
187		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-naptalenil]aminocarbonil]-2-quinoxalinapentanoico	548
188		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]metilamino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	520
189		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(4-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	547
190		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(2-fluorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	547
191		ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[4-(4-clorofenil)-1-piperazinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	563
192		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[[3-fluorofenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético	538

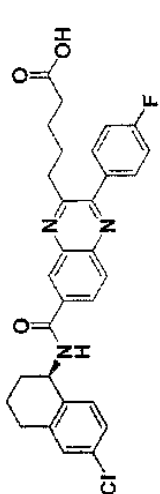
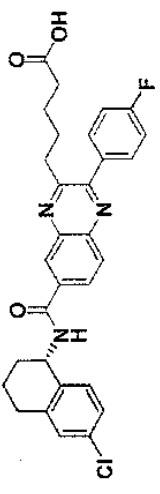
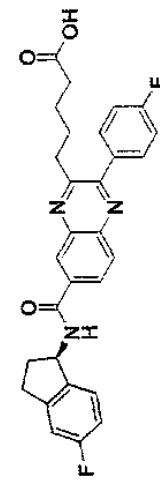
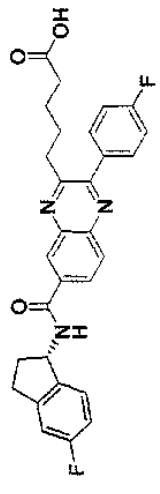
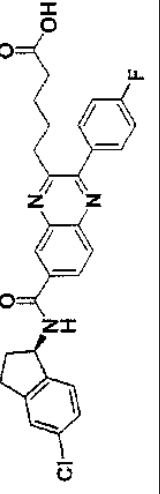
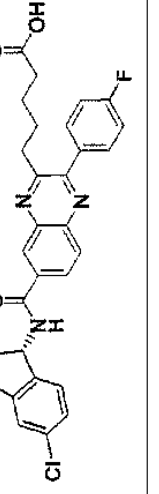
193		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)methyl]amino]carbonyl]-2-quinoxalini]etil]bencenoacético	538
194		ácido 3-[2-[7-[[[(4-cianofenil)methyl]amino]carbonyl]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalini]etil]bencenoacético	545
195		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalini]etil]bencenoacético	552
196		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinoxalini]etil]bencenoacético	552
197		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[3-hidroxi-1(S)-fenil]propil]amino]carbonyl]-2-quinoxalini]etil]bencenoacético	564

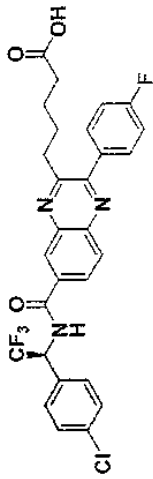
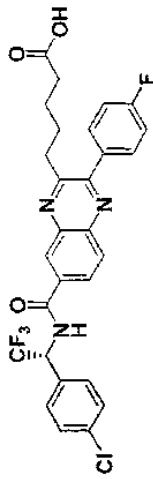
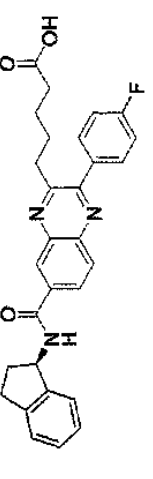
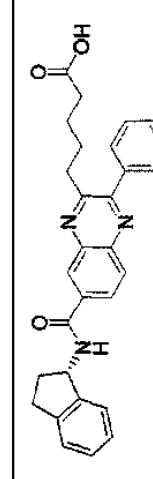
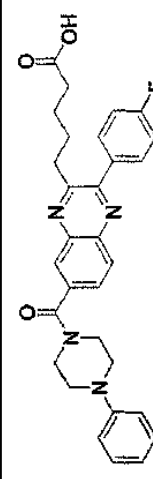
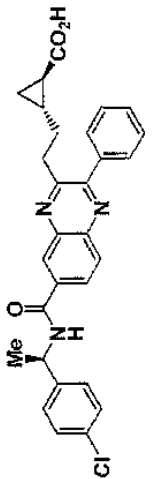
198		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalilil]etil]bencenoacético	574
199		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-2-quinoxalilil]etil]bencenoacético	575
200		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[(3-fenil-1-azetidilil)carbonil]-2-quinoxalilil]etil]bencenoacético	546
201		ácido 3-[2-[3-(3-fluorofenil)-7-[[[(4-fluoroplaenil)metil]metilamino]carbonil]-2-quinoxalilil]etil]bezeneacético	552
202		ácido 3-[2-[3-(4-fluorofenil)-7-[[metil(fenilmetil)amino]carbonil]-2-quinoxalilil]etil]bencenoacético	534
203		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(3-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	490

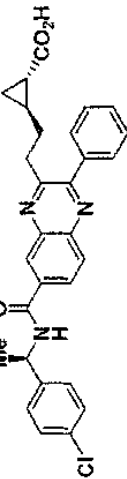
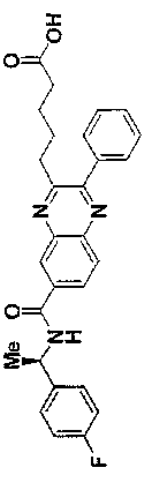
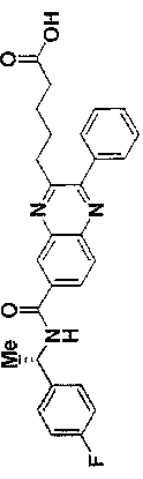
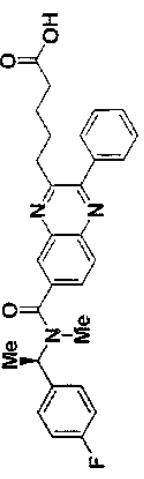
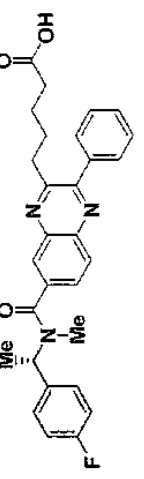
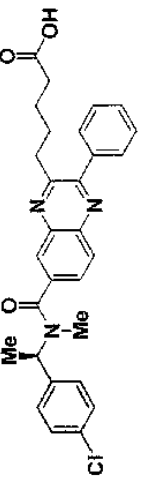
204		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)metil]amino]carbonyl]- alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	490
205		ácido 3-(4-fluorofenil)-alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]- 2-quinoxalinapentanoico	526
206		ácido 3-(4-fluorofenil)-alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	527
207		ácido 7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonyl]-3-(4-fluorofenil)- alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	497
208		ácido 3-(4-fluorofenil)-alfa-metil-7-[[[1(R)-4-fluorofenil]etil]amino]carbonyl]-alfa-metil-2- quinoxalinapentanoico	498
209		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(R)-4-fluorofenil]etil]amino]carbonyl]-alfa-metil-2- quinoxalinapentanoico	504

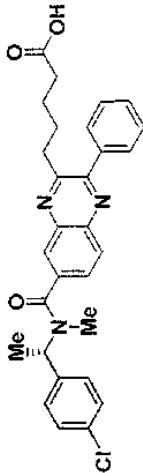
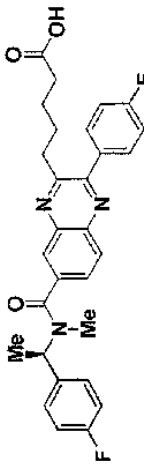
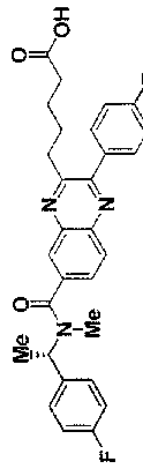
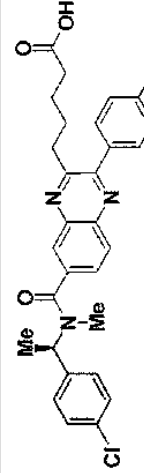
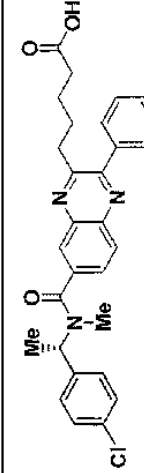
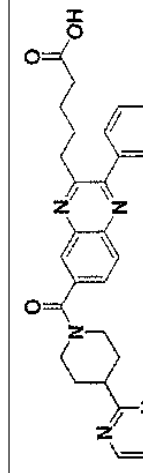
210		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amina]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	504
211		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[3-fluorofenil]metil]metilamino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	504
212		ácido 3-(4-fluorofenil)-alfa-metil-7-[[[metil(fenilmetil)amino]carboxil]-2-quinoxalinapentanoico	486
213		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[3-hidroxi-1(S)-fenilpropil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico	516
214		ácido 7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-3-(4-metoxifenil)-2-quinoxalinapentanoico	502
215		ácido 3-(4-cianofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	497

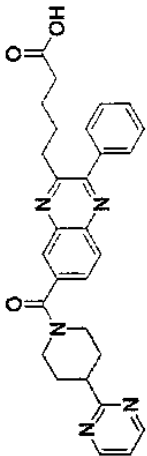
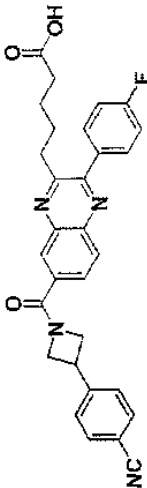
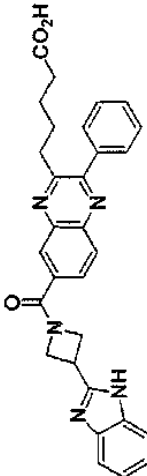
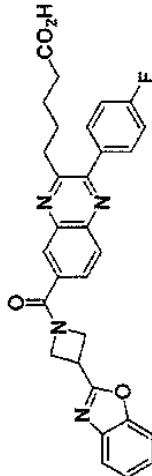
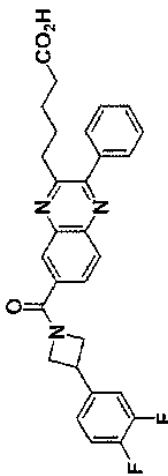
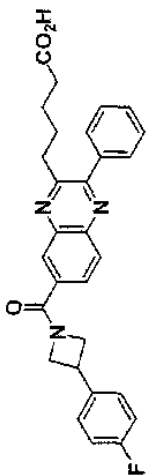
216		ácido 3-[4-(1-metiletoxi)fenil]-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	552
217		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	498
218		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-naftalenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	498
219		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	516
220		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-naftalenil)amino]carbonyl]-2-quinoxalinapentanoico	516

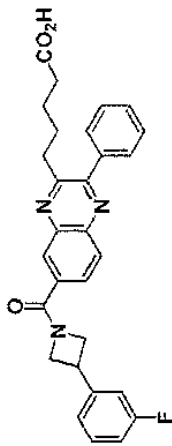
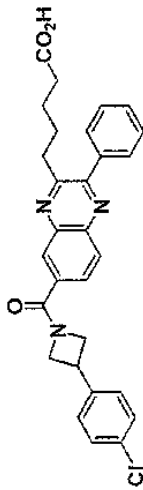
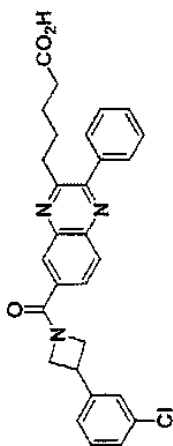
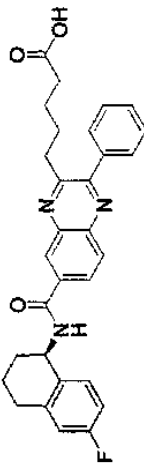
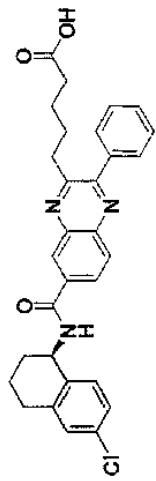
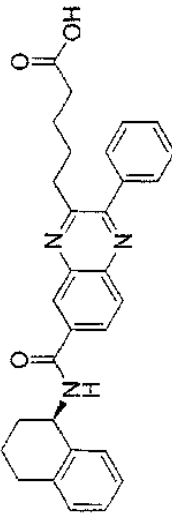
221		ácido 7-[[[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-natafelenil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	532
222		ácido 7-[[[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1(S)-natafelenil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	532
223		ácido 7-[[[5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1(R)-il]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	502
224		ácido 7-[[[5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1(S)-il]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	502
225		ácido 7-[[[5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1(R)-il]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	518
226		ácido 7-[[[5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1(S)-il]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	518

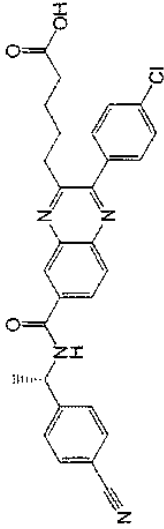
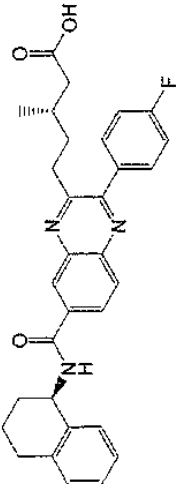
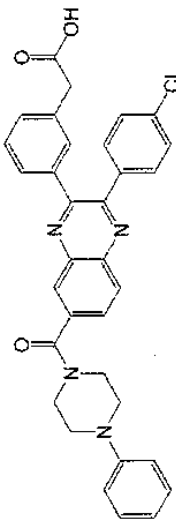
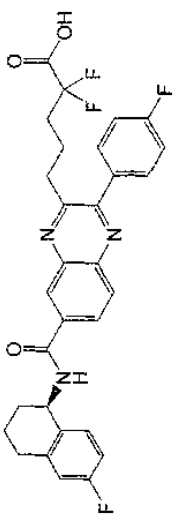
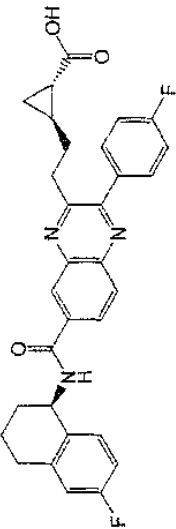
227		ácido 7-[[[1(S)-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	560
228		ácido 7-[[[1(R)-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	560
229		ácido 7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-1(R)-il)amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	484
230		ácido 7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-1(S)-il)amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	484
231		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	513
232		ácido trans-2-[2-(7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinil]etil]ciclopropanocarboxílico	500

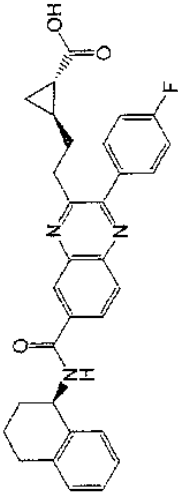
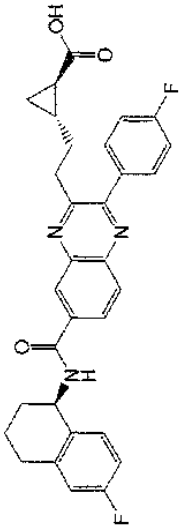
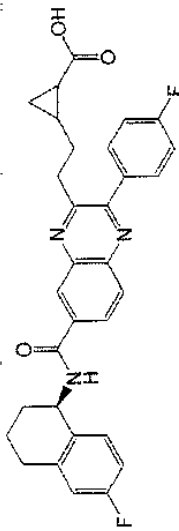
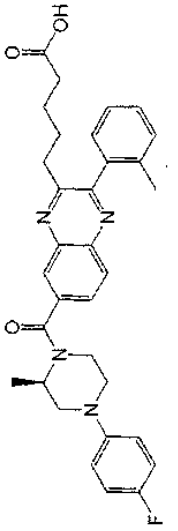
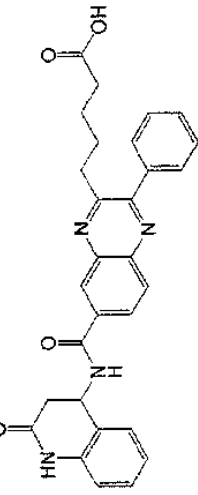
233		ácido trans-2-[2-[7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalil]etil]ciclopropanocarboxílico	500
234		ácido 7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinalapentanoico	472
235		ácido 7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinalapentanoico	472
236		ácido 7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinalapentanoico	486
237		ácido 7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinalapentanoico	486
238		ácido 7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinalapentanoico	502

239		ácido 7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinas-pentanoico	502
240		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]metilamino]carbonil]-2-quinoxalinas-pentanoico	504
241		3-(4-fluorofenil)-7-[[[1(S)-ácido (4-fluorofenil)etil]metilamino]carbonil]-2-quinoxalinas-pentanoico	504
242		ácido 7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	520
243		ácido 7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]metilamino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinas-pentanoico	520
244		ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[4-(2-pirimidinil)-1-piperidinil]carbonil]-2-quinoxalinas-pentanoico	514

245		ácido 3-fenil-7-[[4-(2-pirimidinil)-1-piperidinil]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico	496
246		ácido 7-[[3-(4-cianofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	509
247		ácido 7-[[3-(1H-benzimidazol-2-il)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	506
248		ácido 7-[[3-(2-benzoxazolil)-1-azetidil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico	525
249		ácido 7-[[3-(3,4-difluorofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	502
250		ácido 7-[[3-(4-fluorofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	484

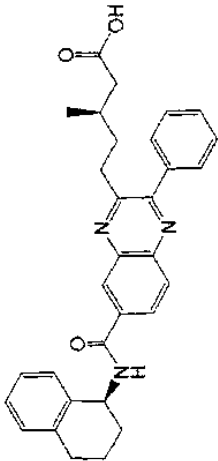
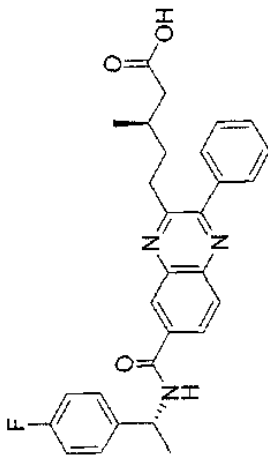
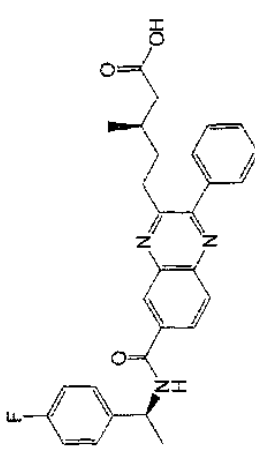
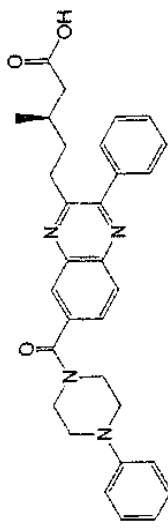
251		ácido 7-[[3-(3-fluorofenil)-1-azetidini]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	484
252		ácido 7-[[3-(4-clorofenil)-1-azetidini]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	500
253		ácido 7-[[3-(3-clorofenil)-1-azetidini]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	500
254		ácido 7-[[[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	498
255		ácido 7-[[[6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico	514
256		ácido (R)-5-(3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	480

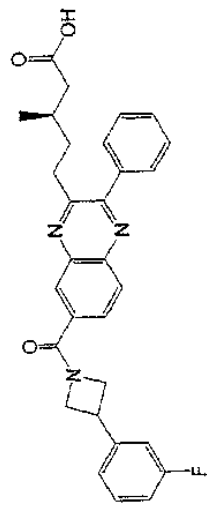
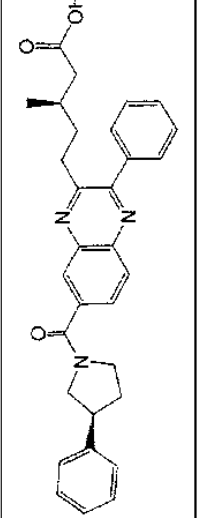
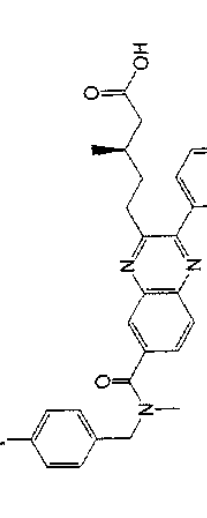
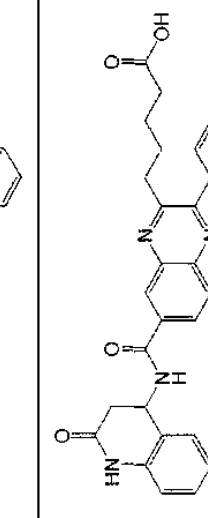
257		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-clanofenil)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	513
258		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	512
259		ácido 2-(3-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)fenil)acético	563
260		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	552
261		ácido (1S,2S)-2-{2-(7-(((R)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)etil)cidopropanocarboxílico	528

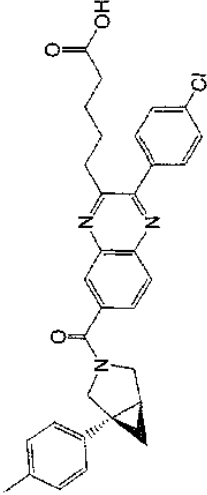
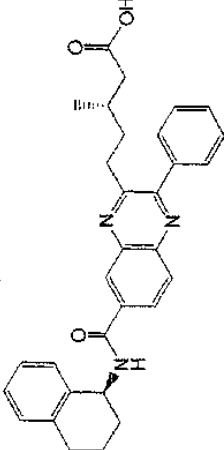
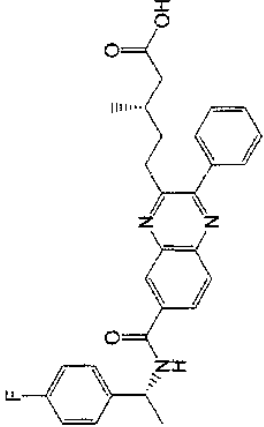
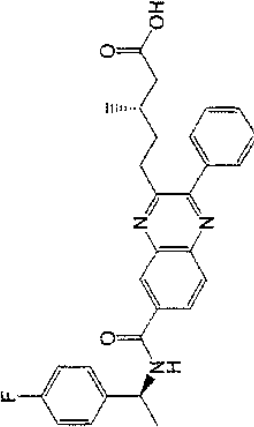
262		ácido (1S,2S)-2-(2-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)quinoxalin-2-yl)etil)ciclopropanocarboxílico	510
263		ácido (1R,2R)-2-(2-(7-(((R)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-yl)etil)ciclopropanocarboxílico	528
264		ácido 2-(2-(7-(((R)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-yl)etil)ciclopropanocarboxílico	528
265		ácido (R)-5-(7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-pbenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	527
266		ácido 5-(7-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-yl)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	495

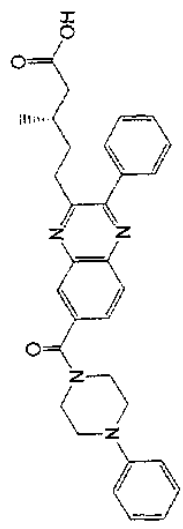
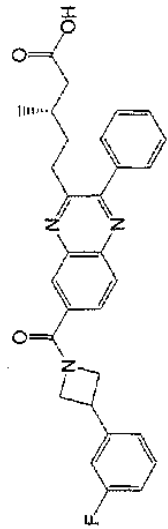
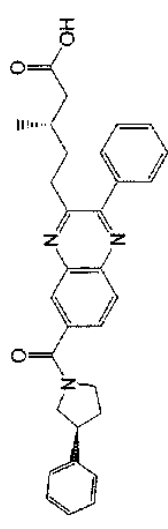
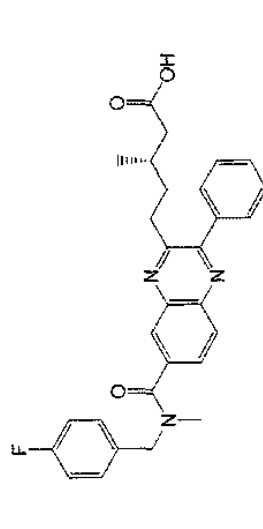
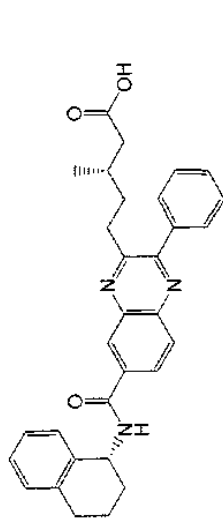
267		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	583,3
268		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	543,3
269		ácido (R)-2-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)propil)fenil)acético	574,4
270-		ácido (S)-2-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)propil)fenil)acético	574,4
271		ácido (R)-2-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)propil)fenil)acético	566,3

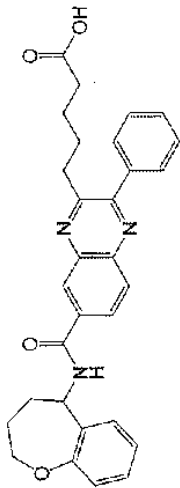
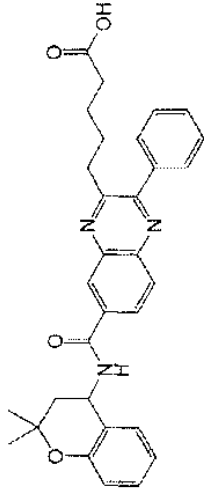
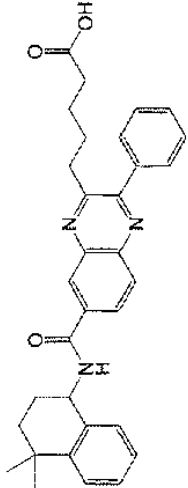
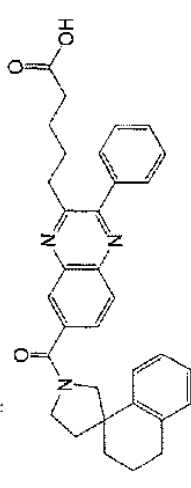
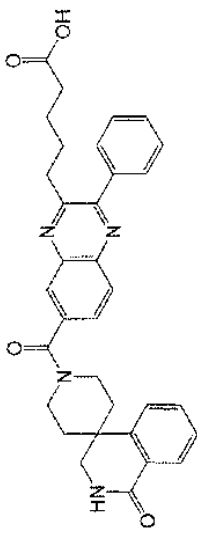
272		ácido 2-(3-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	589,4
273		ácido 2-(3-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-(3-(3-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	578,4
274		ácido (S)-2-(3-(3-(3-(4-fluorofenil)-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	574,4
275		ácido 2-(3-(3-(7-(4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	566,4
276		ácido (R)-3-metil-5-(3-fenil-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4

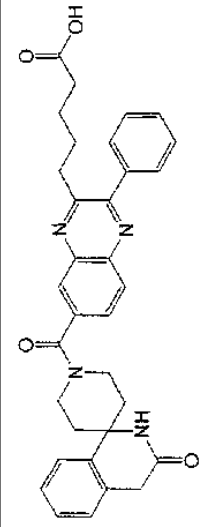
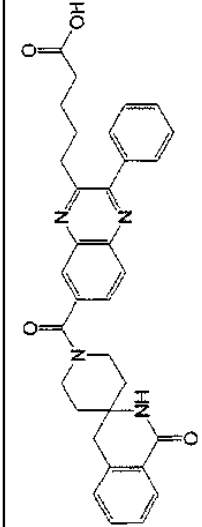
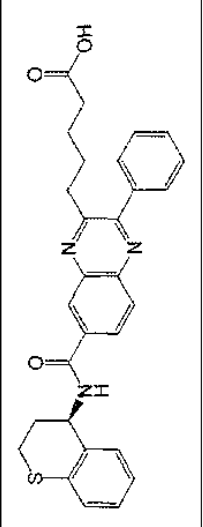
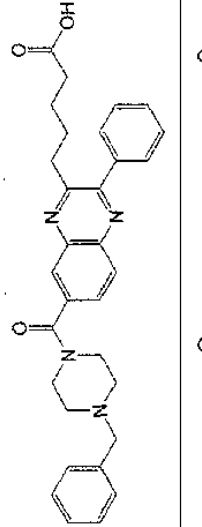
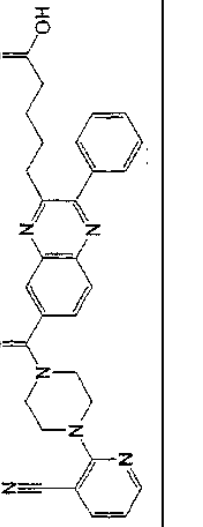
277		ácido (R)-3-metil-5-(3-fenil-7-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4
278		ácido (R)-5-(7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,4
279		ácido (R)-5-(7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,4
280		ácido (R)-3-metil-5-(3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	509,4

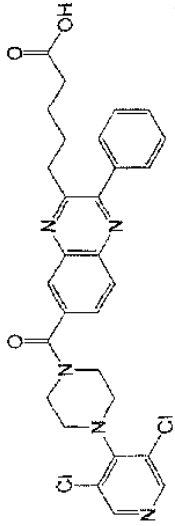
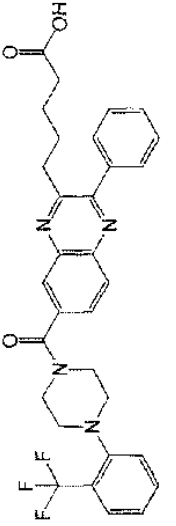
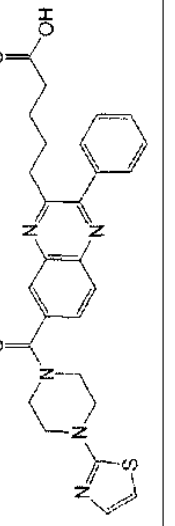
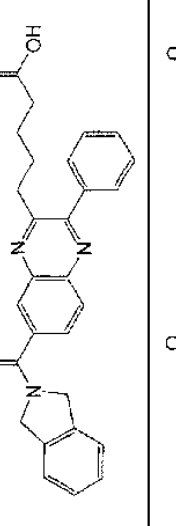
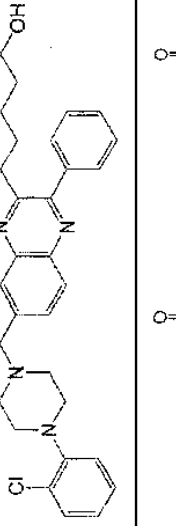
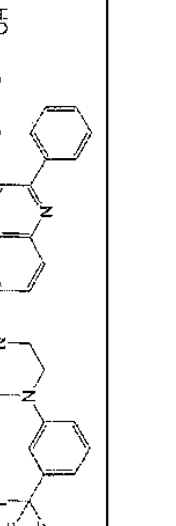
281		ácido (R)-5-(7-(3-(3-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	498,4
282		ácido (R)-3-metil-5-(3-fenil-7-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4
283		ácido (R)-5-(7-(4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,4
284		ácido 5-(7-((6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	513

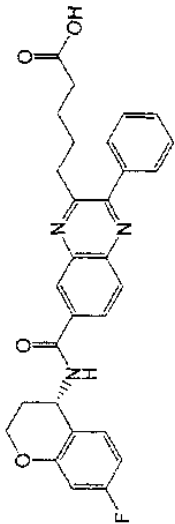
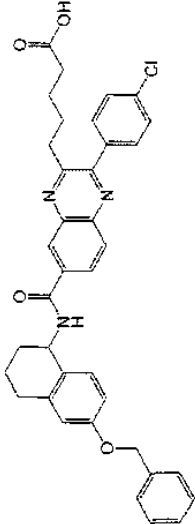
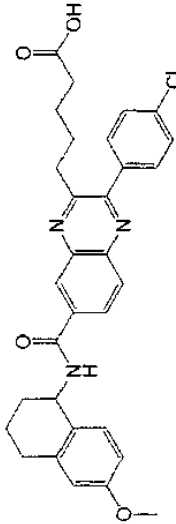
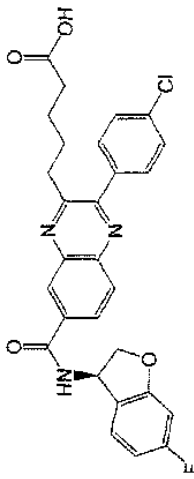
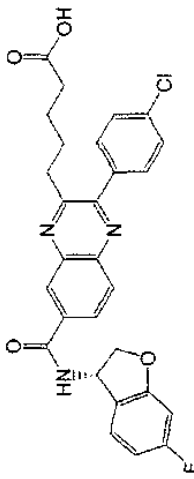
285		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((1R,5S)-1-(p-tolil)-3-azabicitclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	540,4
286		ácido (S)-3-metil-5-(3-fenil-7-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4
287		ácido (S)-5-(7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,3
288		ácido (S)-5-(7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,3

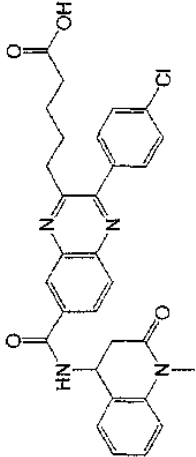
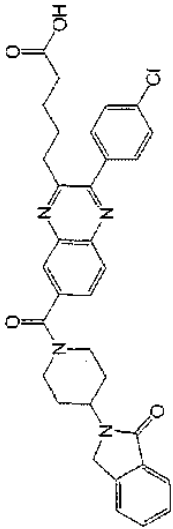
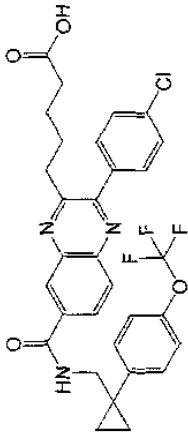
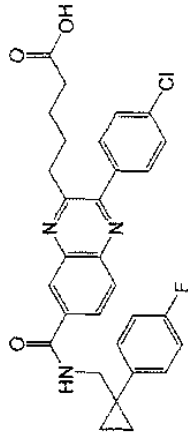
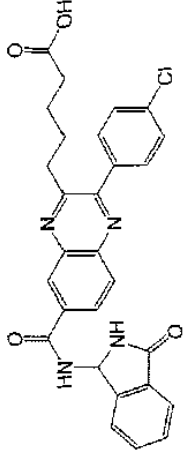
289		ácido (S)-3-metil-5-(3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	509,4
290		ácido (S)-5-(7-(3-(3-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	498,4
291		ácido (S)-3-metil-5-(3-fenil-7-((S)-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4
292		ácido (S)-5-(7-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	486,3
293		ácido (S)-3-metil-5-(3-fenil-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494,4

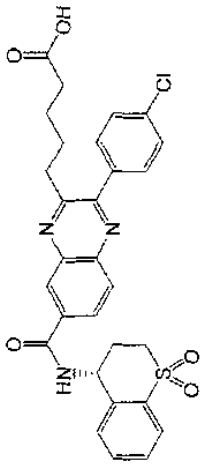
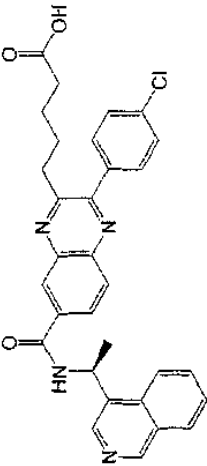
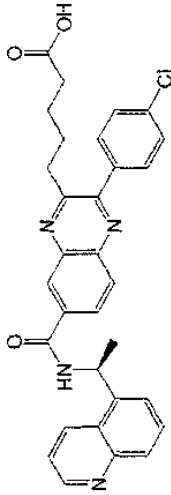
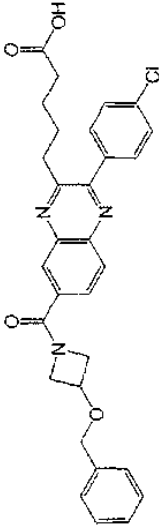
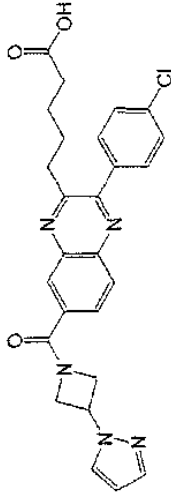
294		ácido 5-(3-fenil-7-((2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b]oxepin-5- il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	496,4
295		ácido 5-(7-((2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin- 2-il)pentanoico	510,4
296		ácido 5-(7-((4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1- il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	508,4
297		ácido 5-(7-(3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,3'-pirrolidin]-1'- il)carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	520,4
298		ácido 5-(7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-espiro[isquinolina-4,4'- piperidin]-1'-il)carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	549,4

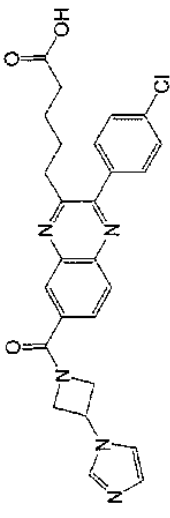
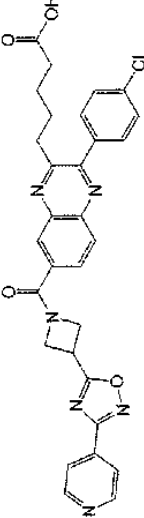
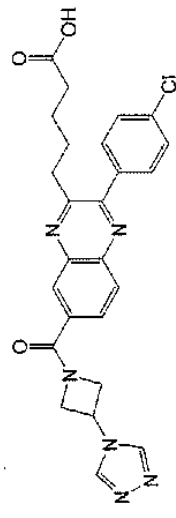
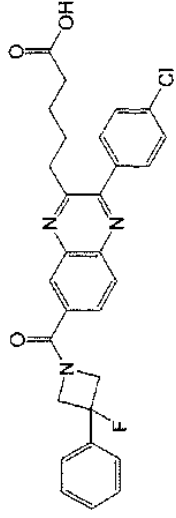
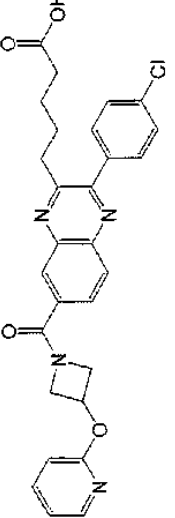
299		ácido 5-(7-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-espiro[isquinolina-1,4'-piperidin]-1-yl)carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	549,4
300		ácido 5-(7-(1-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[isquinolina-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	549,4
301		ácido (R)-5-(3-fenil-7-(tiocroman-4-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	498,3
302		ácido 5-(7-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	509,4
303		ácido 5-(7-(4-(3-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	521,4

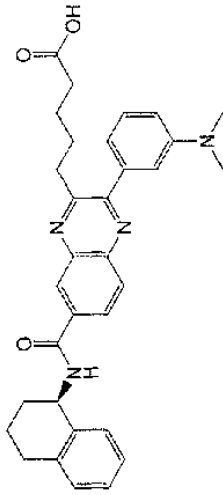
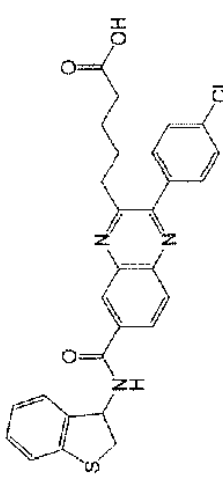
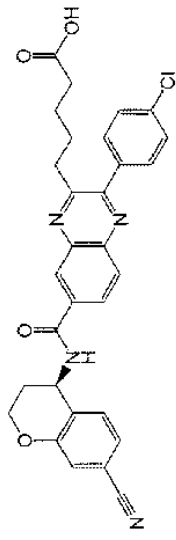
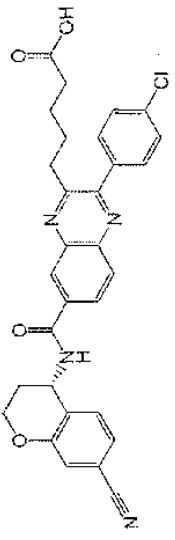
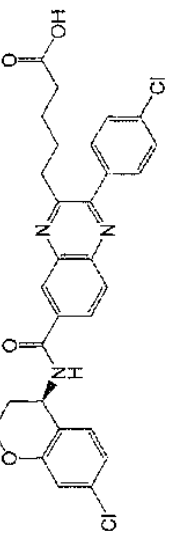
304		ácido 5-(7-(4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	564,3
305		ácido 5-(3-fenil-7-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	563,3
306		ácido 5-(3-fenil-7-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	502,3
307		ácido 5-(7-(3-(indolina-2-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	452,3
308		ácido 5-(7-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	529,3
309		ácido 5-(3-fenil-7-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	563,4

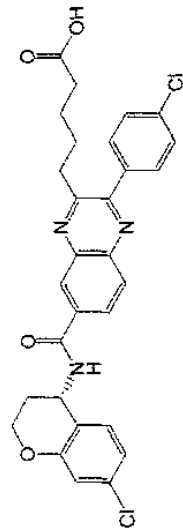
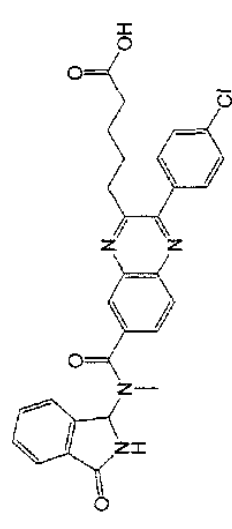
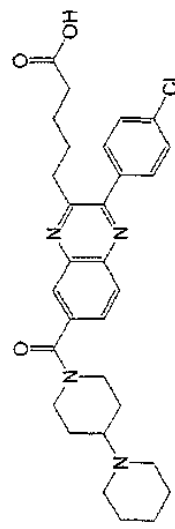
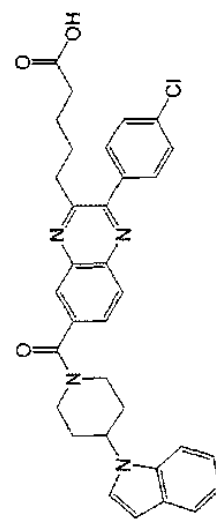
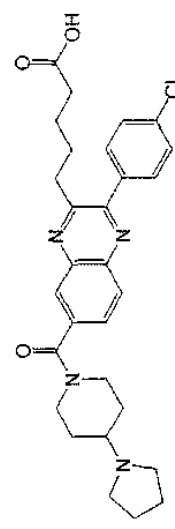
310		ácido (S)-5-(7-((7-fluorocroman-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	500,3
311		ácido 5-(7-((6-benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	620,6
312		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	544,5
313		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	520,4
314		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	520,4

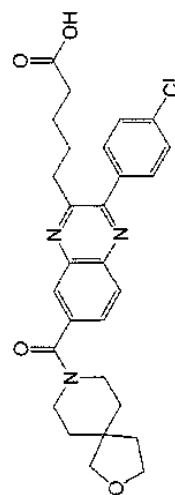
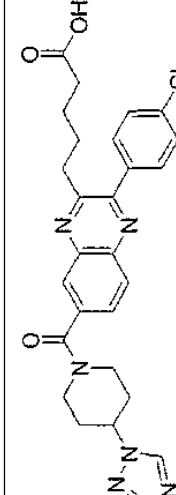
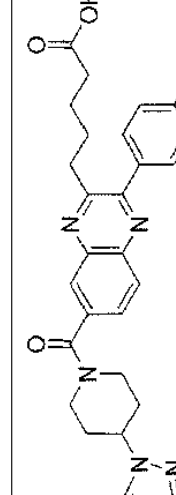
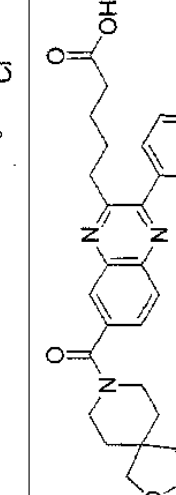
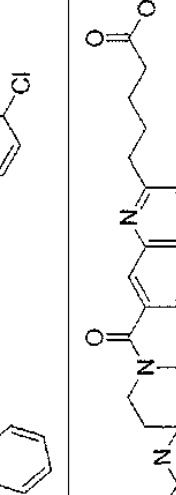
315		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
316		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(1-oxoisindolin-2-il)piperidina-1-carbonyl)quinoxalin-2-il)pentanoico	583,5
317		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	598,5
318		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((1-(4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,5
319		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-oxoisindolin-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,4

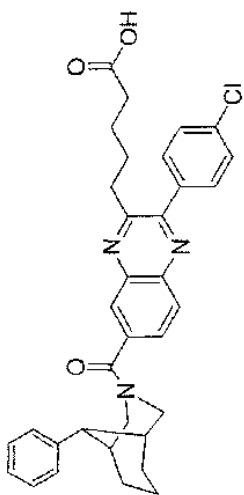
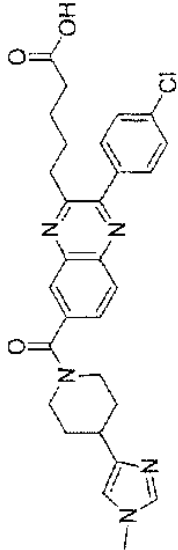
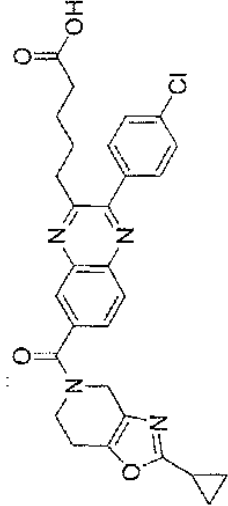
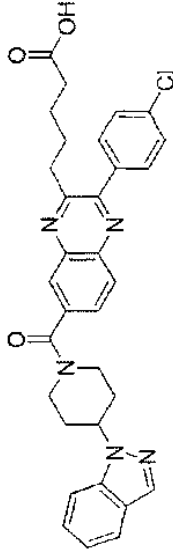
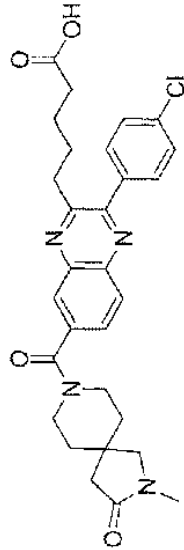
320		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1,1-dioxido-2,3-dihidro-1H-benzosulfonato-4-yl)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	564,4
321		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(isoquinolin-4-yl)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,5
322		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(quinolin-5-yl)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,5
323		ácido 5-(7-(3-(benziloxy)azetidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,5
324		ácido 5-(7-(3-(1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	490,4

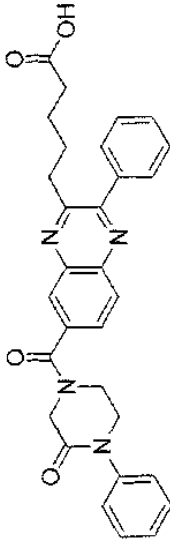
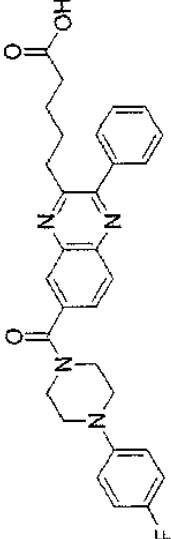
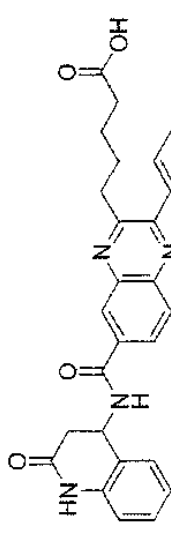
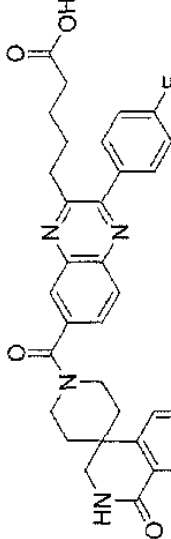
325		ácido 5-(7-(3-(1H-imidazol-1-il)azetidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	490,4
326		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	569,5
327		ácido 5-(7-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)azetidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	491,4
328		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-fluoro-3-fenilazetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518,4
329		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(piridin-2-iloxi)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	517,5

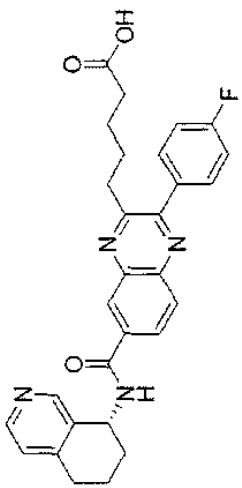
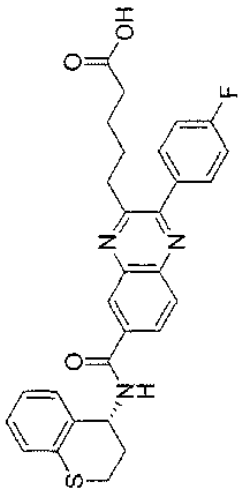
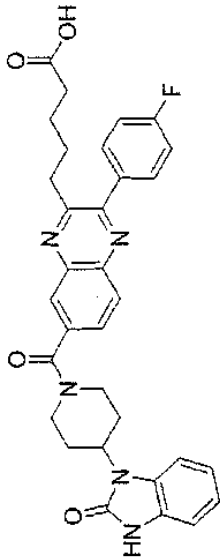
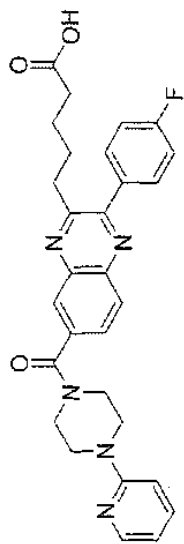
330		ácido (R)-5-(3-(3-(4-clorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	523,4
331		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3-dihidrobenzo[b]tlofen-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518,2
332		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((7-clanocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	541,2
333		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((7-clanocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	541,2
334		ácido (R)-5-(7-((7-clorocroman-4-il)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	550,2

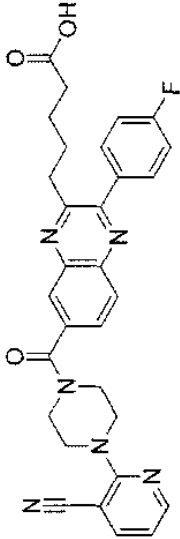
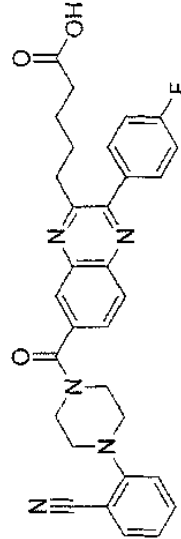
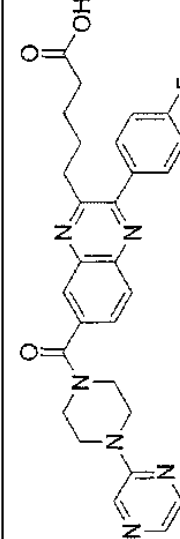
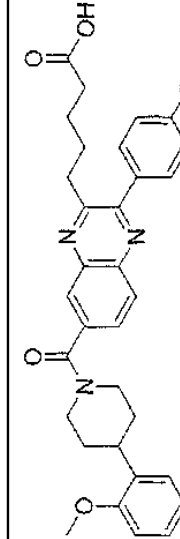
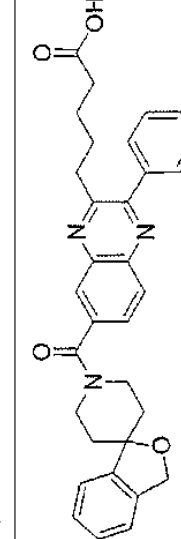
335		ácido 5-(7-((7-clorocroman-4-il)carbamoyl)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	550,2
336		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(metil(3-oxoisindolin-1-il)carbamoyl)quinoxalin-2-il)pentanoico	529,2
337		ácido 5-(7-([1,4'-bipiperidina]-1'-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	535,3
338		ácido 5-(7-(4-(1H-indol-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	567,3
339		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(pirrolidin-1-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	521,3

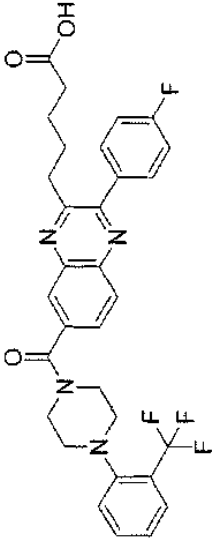
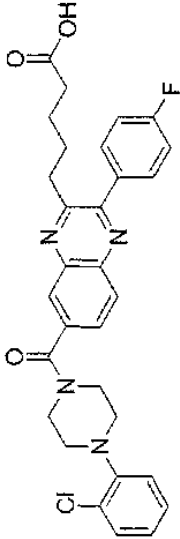
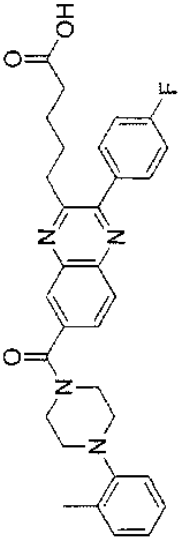
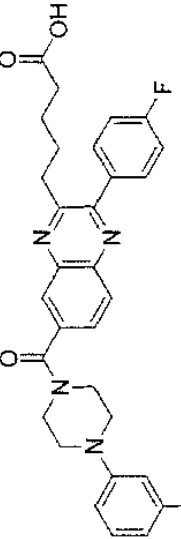
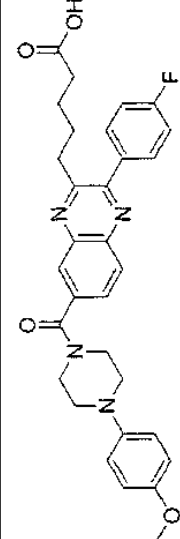
340		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-8-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	508,3
341		ácido 5-(7-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	519,3
342		ácido 5-(7-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518,3
343		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2H-espiro[benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il-carbonil)quinoxalin-2-y))pentanoico	556,3
344		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-oxo-3,4-dihidroespiro[benzo[e][1,3]oxazina-2,4'-piperidin]-1-yl-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	585,3

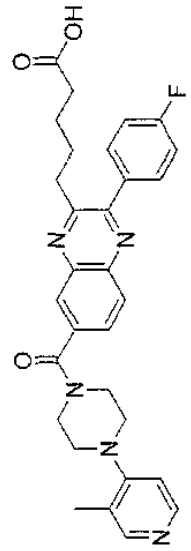
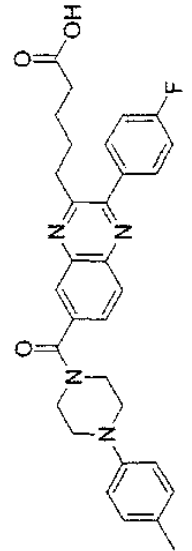
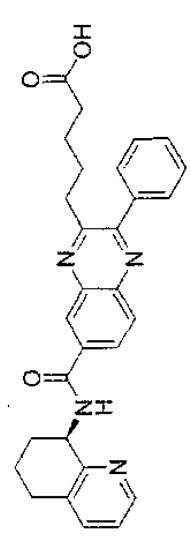
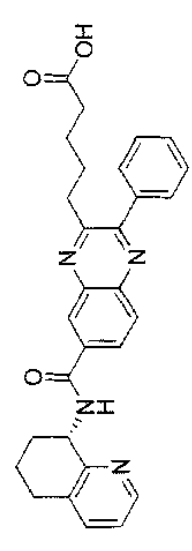
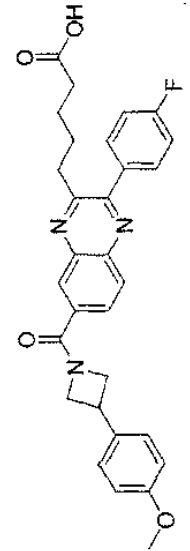
345		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((1R,5S,9r)-9-fenil-3-azabicio[3.3.1]nonano-3-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	568,3
346		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
347		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrooxazol[4,5-c]piridina-5-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	531,2
348		ácido 5-(7-(4-(1H-indazol-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	568,3
349		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-metil-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	535,3

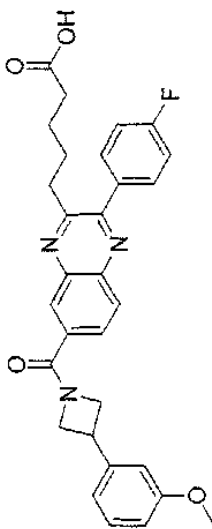
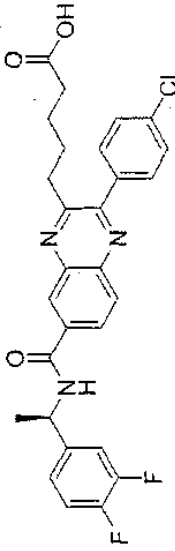
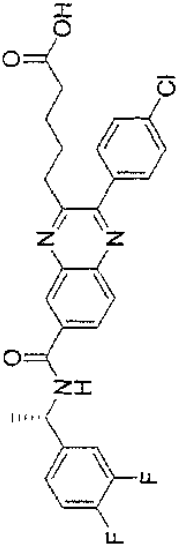
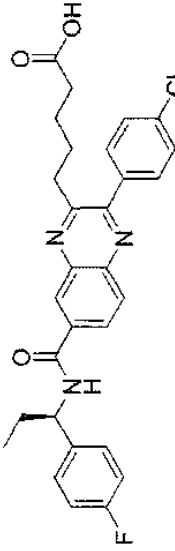
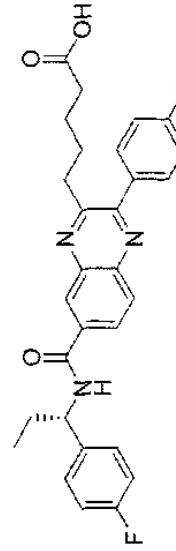
350		ácido 5-(7-(3-oxo-4-phenylpiperazine-1-carbonyl)-3-phenylquinoxalin-2-yl)pentanoico	509,3
351		ácido 5-(7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	513,3
352		ácido 5-(3-(4-(4-fluorofenil)-7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	513,3
353		ácido 5-(3-(4-(4-fluorofenil)-7-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-espiro[isouquinolina-4,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	567,3

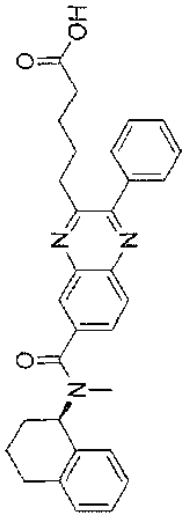
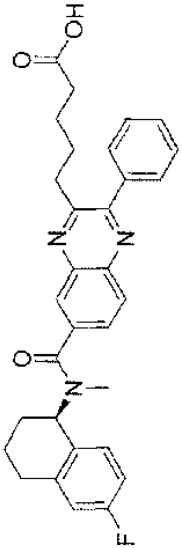
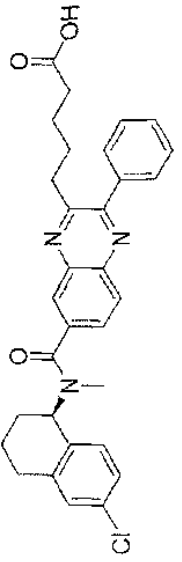
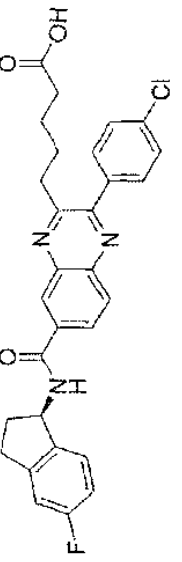
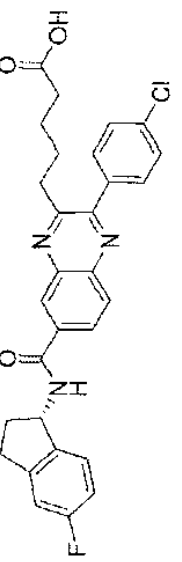
354		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	499,3
355		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(tiocroman-4-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	516,3
356		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzol[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	568,3
357		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(píridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	514,3

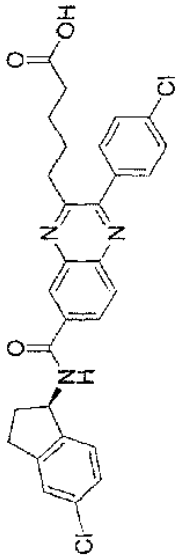
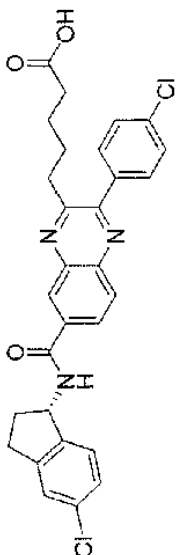
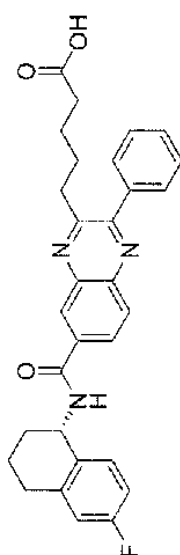
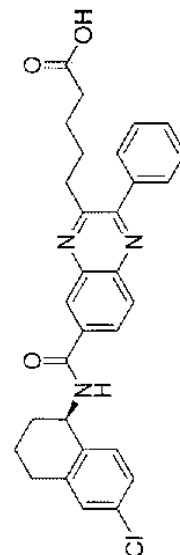
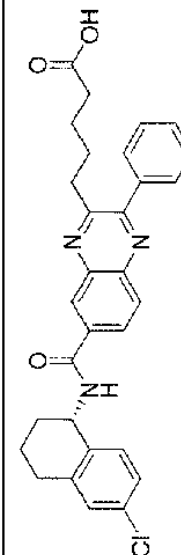
358		ácido 5-(7-(4-(3-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,3
359		ácido 5-(7-(4-(2-cianofenil)piperazina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	538,3
360		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(pirazin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,3
361		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	542,3
362		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-il-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	540,3

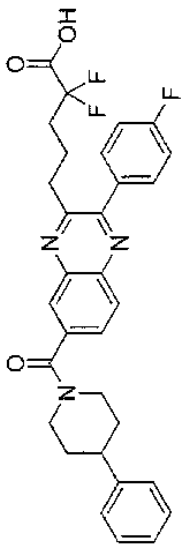
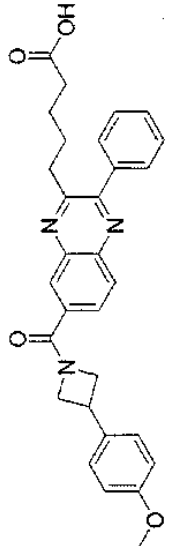
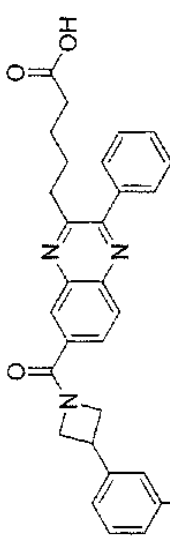
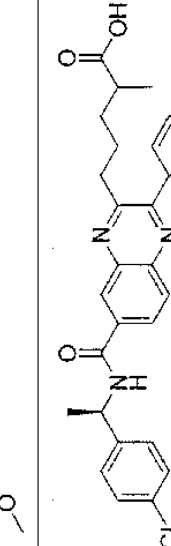
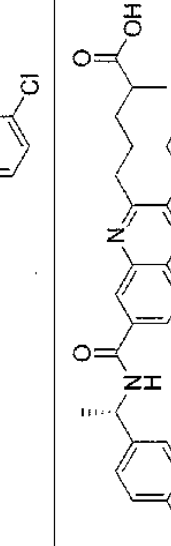
363		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	581,3
364		ácido 5-(7-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	547,3
365		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(o-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	527,3
366		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(m-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	527,3
367		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3

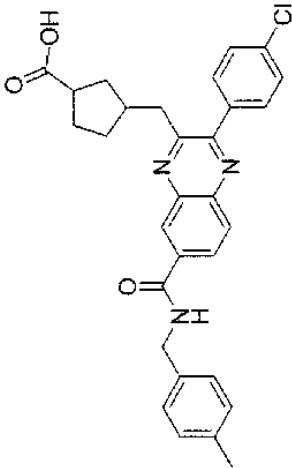
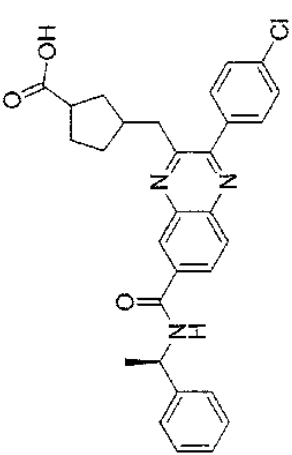
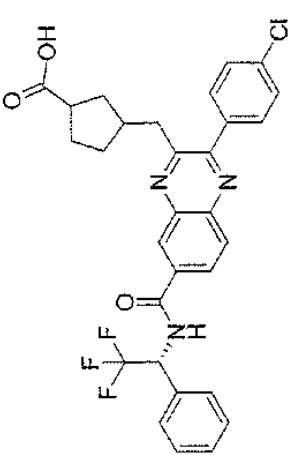
368		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(3-metilpíridin-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	528,3
369		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(p-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	527,3
370		ácido (R)-8-(3-(4-carboxibutil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxamido)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-1-ilo-2,2,2-trifluoroacético	481
371		ácido (S)-8-(3-(4-carboxibutil)-2-fenilquinoxalina-6-carboxamido)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-1-ilo-2,2,2-trifluoroacético	481
372		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	514

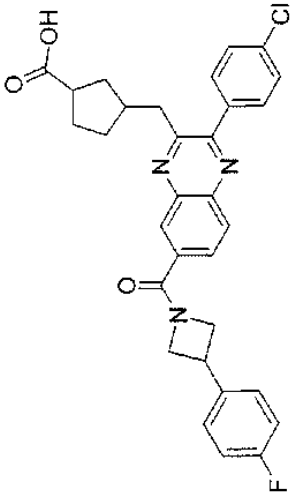
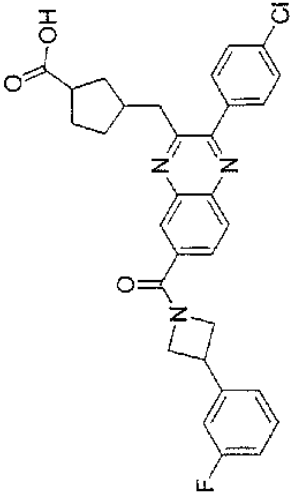
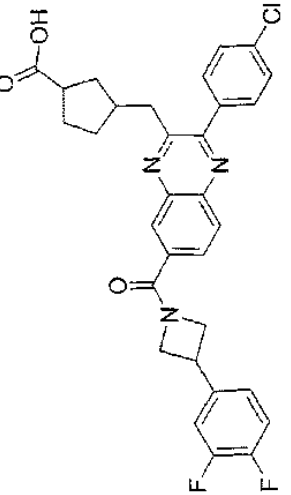
373		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(3-(3-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	514
374		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,4-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	524
375		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,4-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	524
376		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)propil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	522
377		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)propil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	522

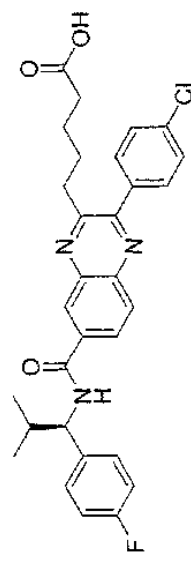
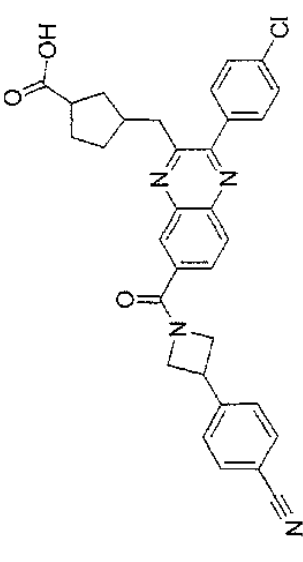
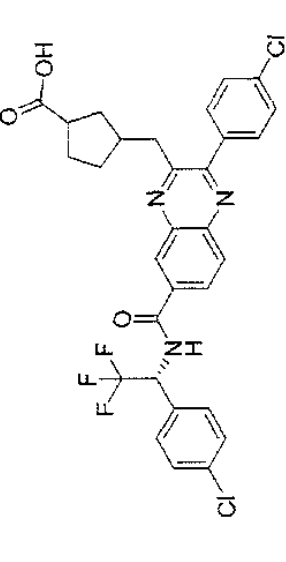
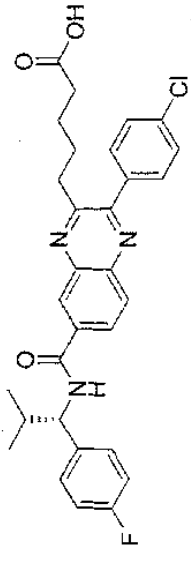
378		ácido (R)-5-(7-(metil(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	494
379		ácido (R)-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(metil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	512
380		ácido (R)-5-(7-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)(metil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	528
381		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518
382		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518

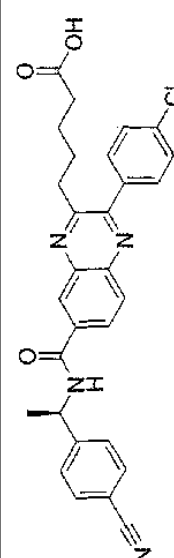
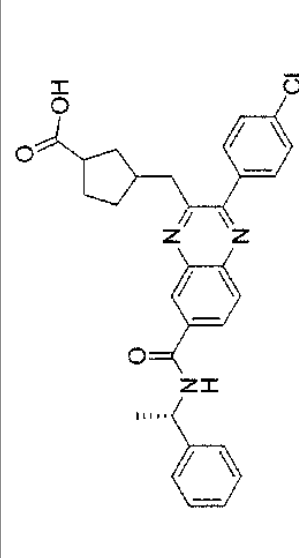
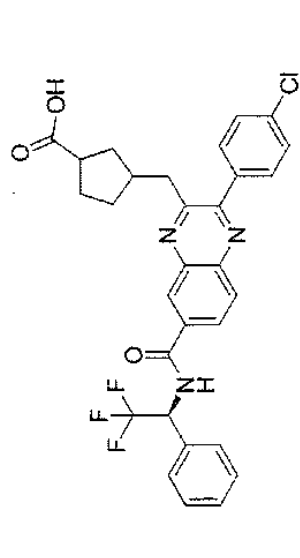
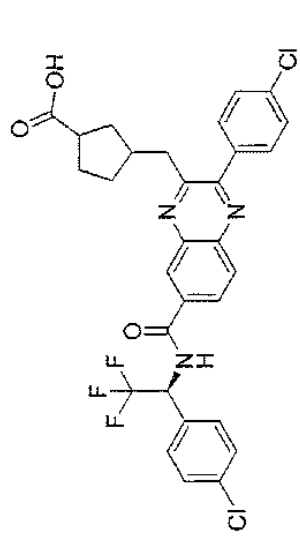
383		ácido (R)-5-(7-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
384		ácido (S)-5-(7-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
385		ácido (S)-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	498
386		ácido (R)-5-(7-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	514
387		ácido (S)-5-(7-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	514

388		ácido 5-(3-(3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	480
389		ácido 5-(7-(3-(4-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	496
390		ácido 5-(7-(3-(3-metoxifenil)azetidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	496
391		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	536
392		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	536

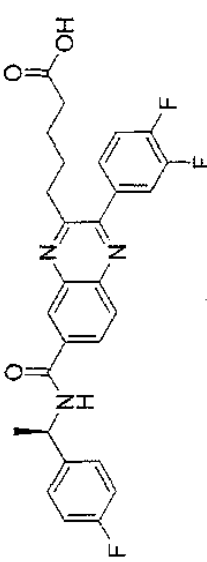
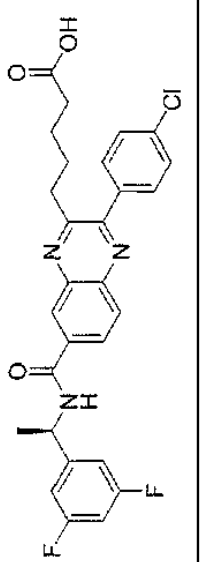
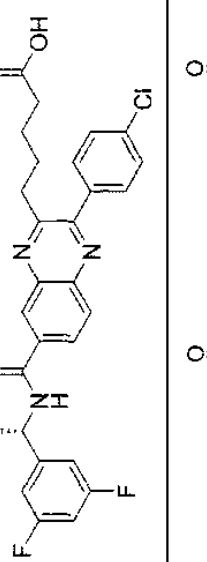
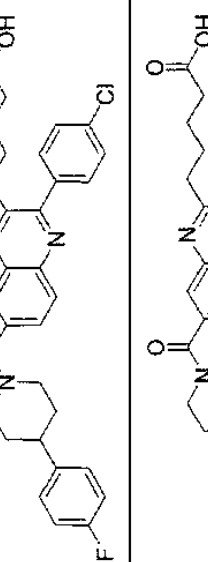
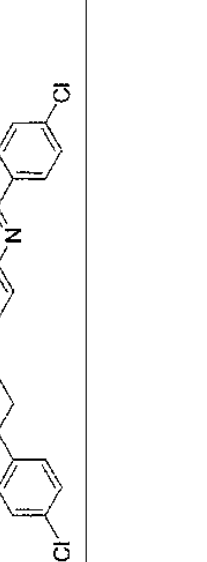
393		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-((4-metilbencil)carbamoi)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	514
394		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-((1-feniletil)carbamoi)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	514
395		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-((1-feniletil)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)carbamoi)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	568

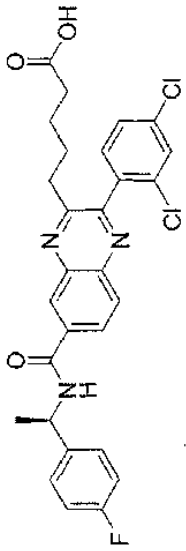
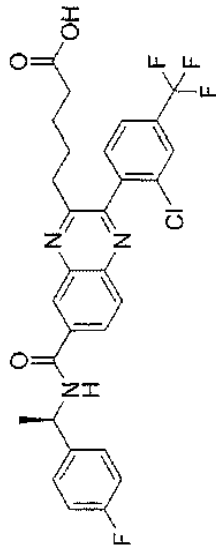
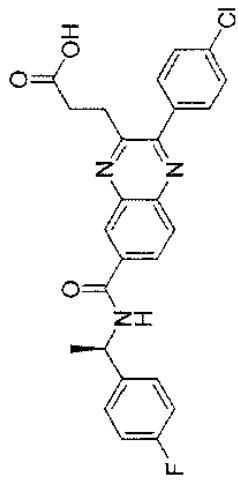
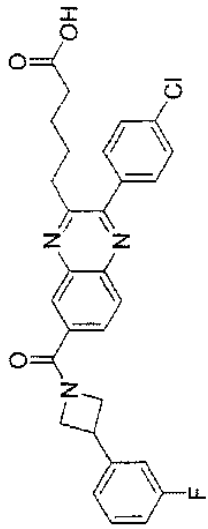
396		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	544
397		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(3-(3-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	544
398		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(3-(3,4-difluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	562

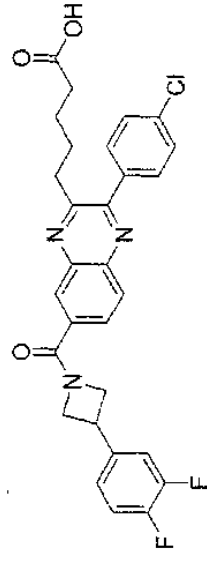
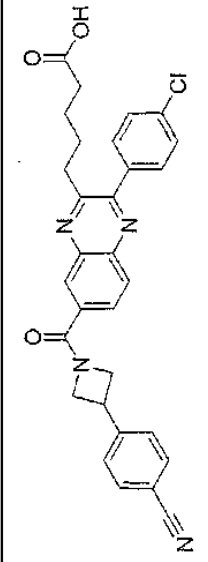
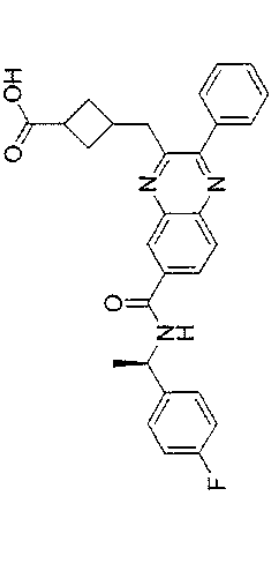
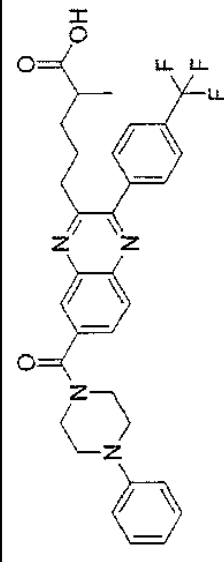
399		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
400		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-cianofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	551
401		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-((R)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	603
402		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534

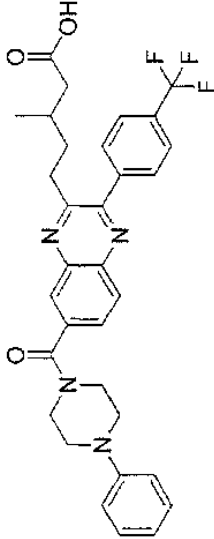
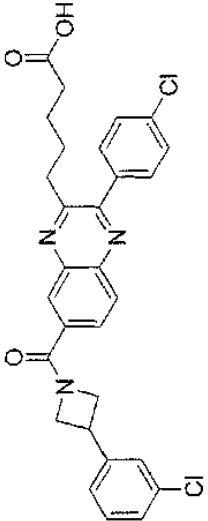
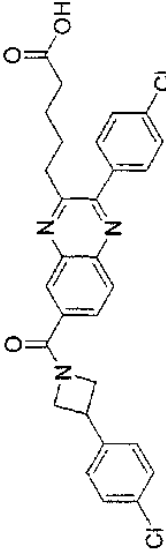
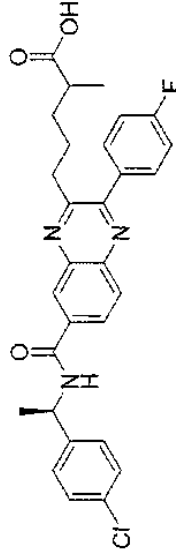
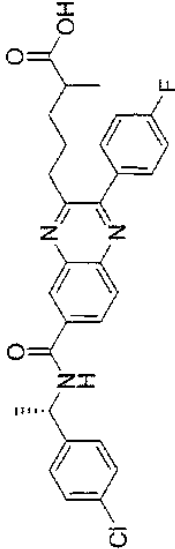
403		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-cianofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	513
404		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(((S)-1-feniletil)carbamoil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	514
405		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)carbamoil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	568
406		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(((S)-1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	603

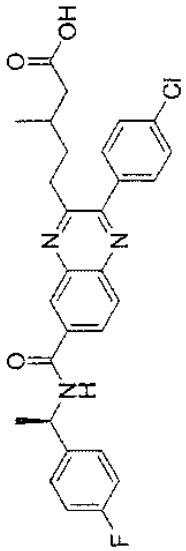
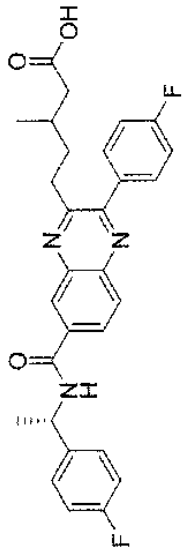
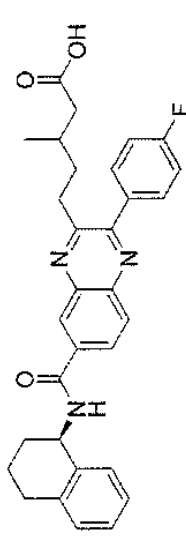
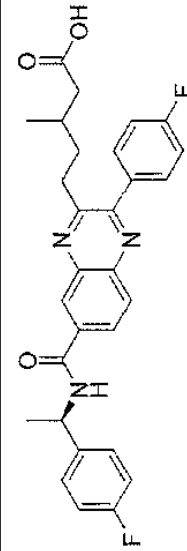
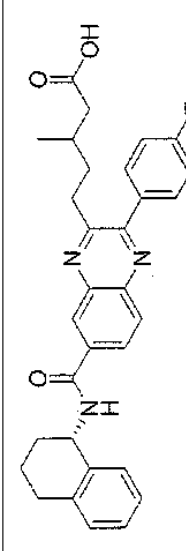
407		ácido 3-((3-(4-clorofenil)-7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)metil)ciclopentanocarboxílico	532
408		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	520
409		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	520
410		ácido (R)-5-(3-(3-clorofenil)-7-(((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	497

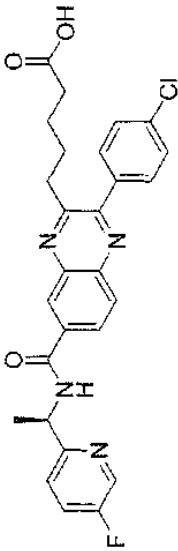
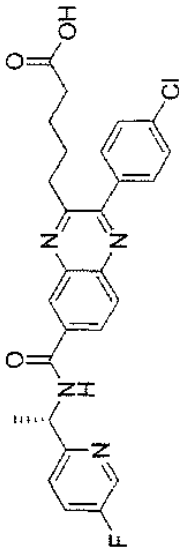
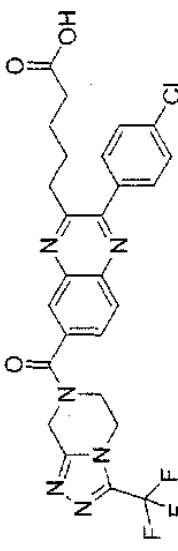
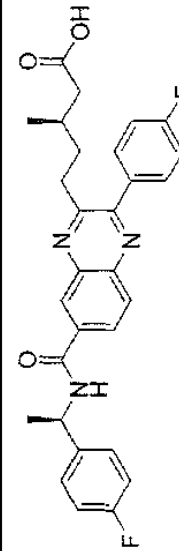
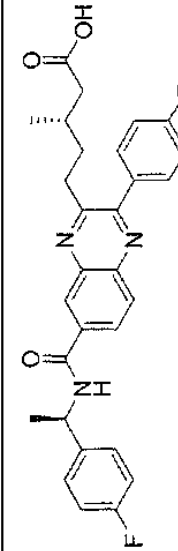
411		ácido (R)-5-(3-(3,4-difluorofenil)-7-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	508
412		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,5-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	524
413		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,5-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	524
414		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	546
415		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-clorofenil)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	562

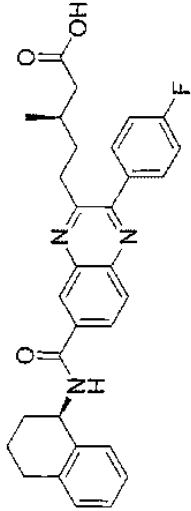
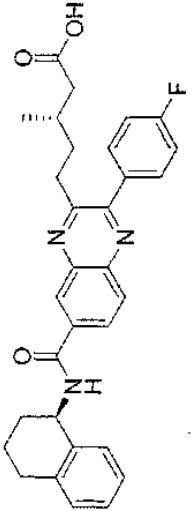
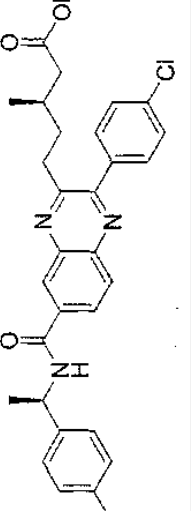
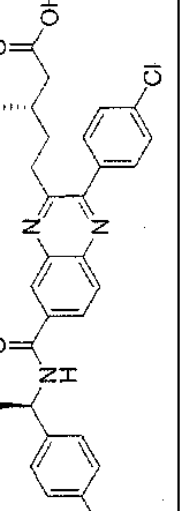
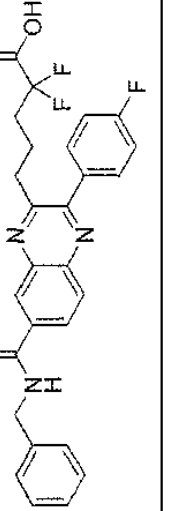
416		ácido (R)-5-(3-(2,4-diclorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	540
417		ácido (R)-5-(3-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)-7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	574
418		ácido (R)-3-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxatin-2-il)propanoico	478
419		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(3-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518

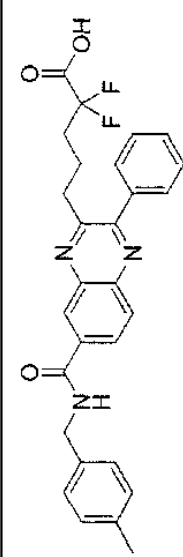
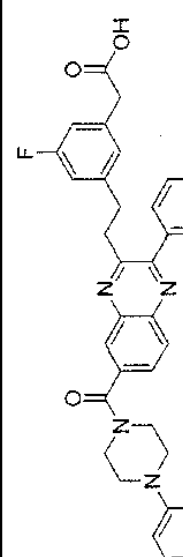
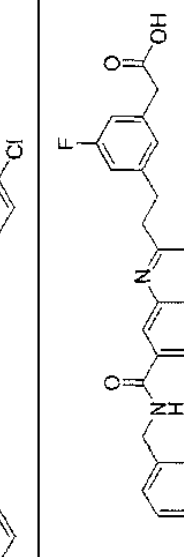
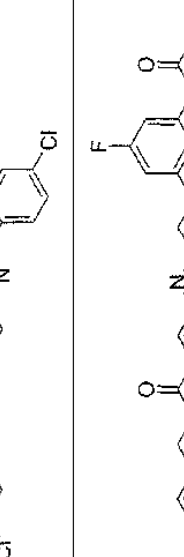
420		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(3,4-difluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	536
421		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-cianofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	525
422		ácido (R)-3-(7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)metil)ciclobutanocarboxílico	484
423		ácido 2-metil-5-(7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	577

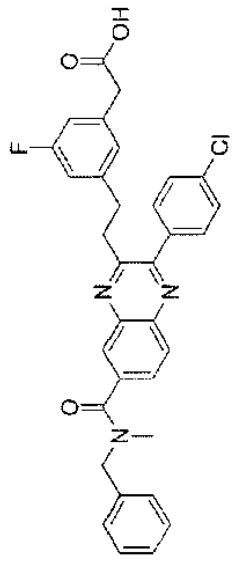
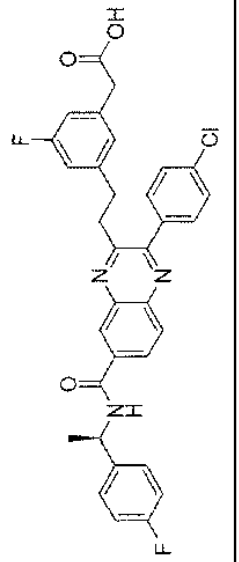
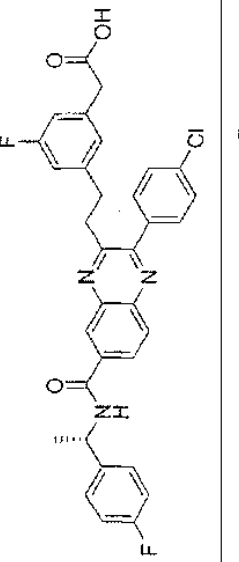
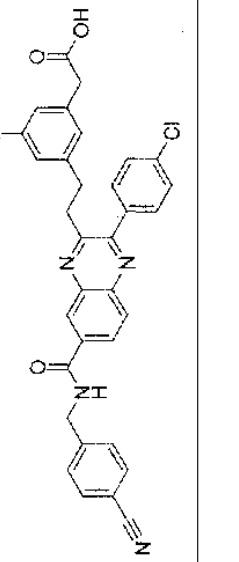
424		ácido 3-metil-5-(7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	577
425		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(3-clorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
426		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-clorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
427		ácido 5-(7-(((R))-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	520
428		ácido 5-(7-(((S))-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	520

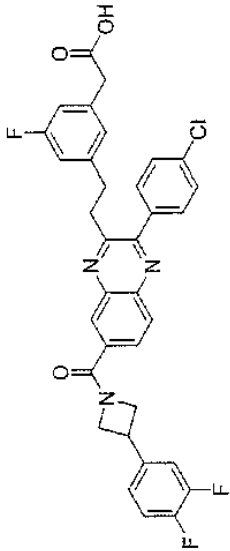
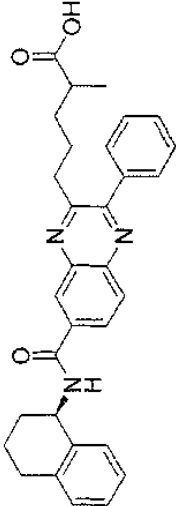
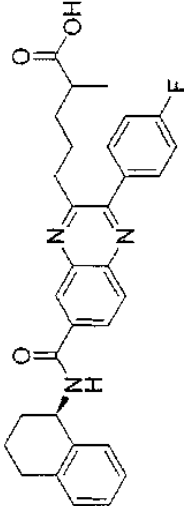
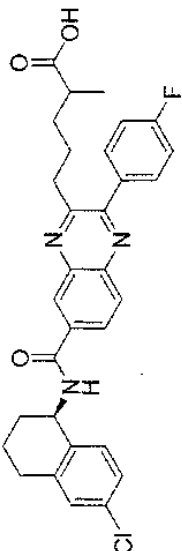
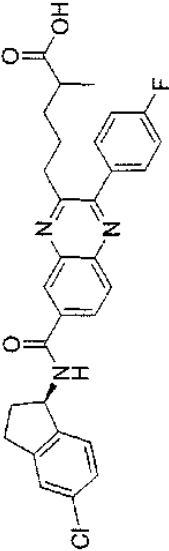
429		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	520
430		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	504
431		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	512
432		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	504
433		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	512

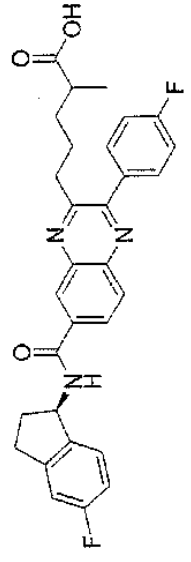
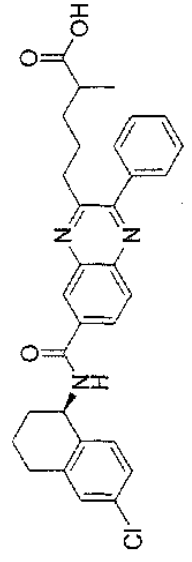
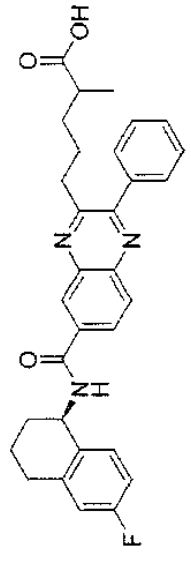
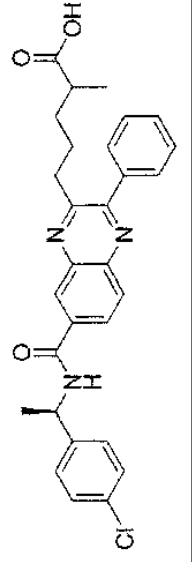
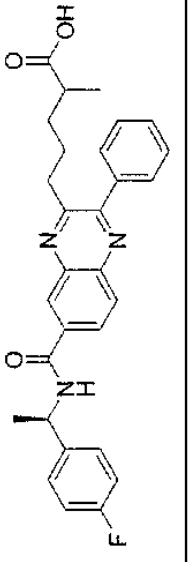
434		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	507
435		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	507
436		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	559
437		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	504
438		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	504

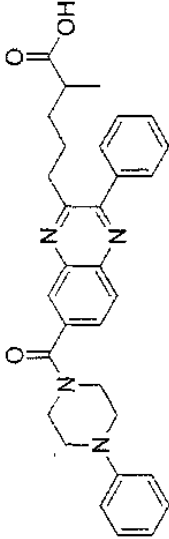
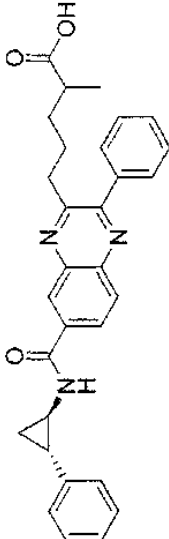
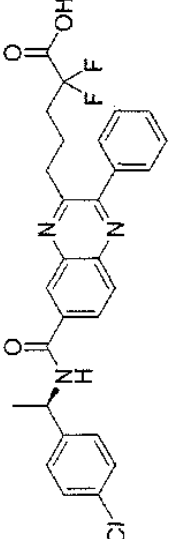
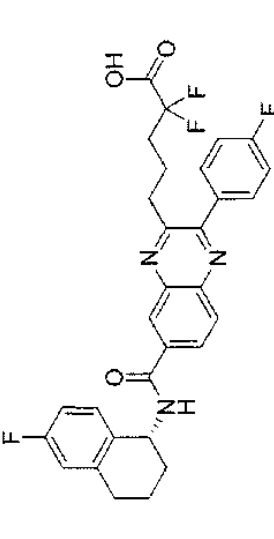
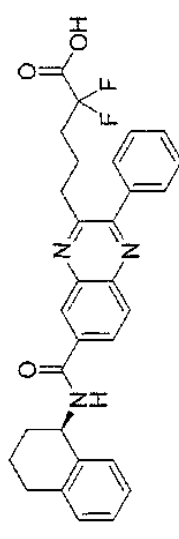
439		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	512
440		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	512
441		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	520
442		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-3-metilpentanoico	520
443		ácido 5-(7-(bencilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	494

444		ácido 2-((4-clorofenil)-7-((4-metilfenil)-3-fenilquinoxalin-2-il)etil)pentanoico	490
445		ácido 2-((3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofenil)acético	610
446		ácido 2-((3-(2-(7-((4-clorobencil)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofenil)acético	589
447		ácido 2-((3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofenil)acético	586

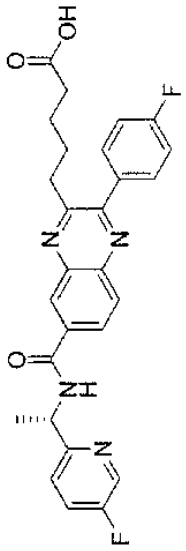
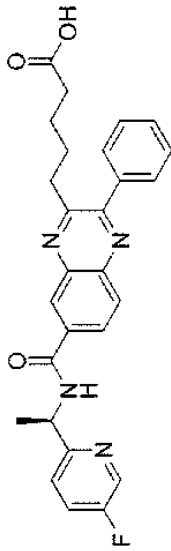
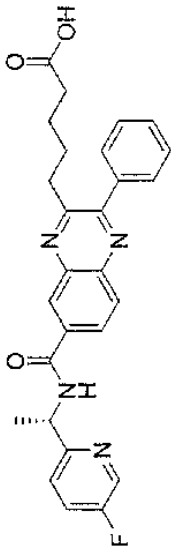
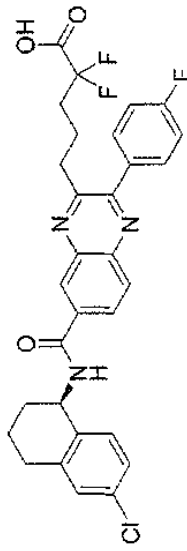
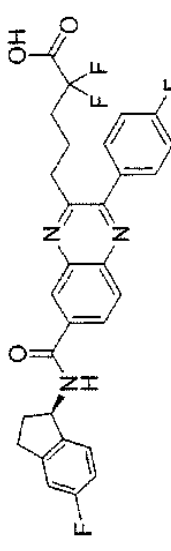
448		ácido 2-(3-(2-(7-(benzyl(metil)carbamoi)-3-(4-clorofeni))quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofeni)acético	568
449		ácido (R)-2-(3-(2-(3-(4-clorofeni)-7-((1-(4-fluorofeni)etil)carbamoi))quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofeni)acético	586
450		ácido (S)-2-(3-(2-(3-(4-clorofeni)-7-((1-(4-fluorofeni)etil)carbamoi))quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofeni)acético	586
451		ácido 2-(3-(2-(3-(4-clorofeni)-7-(4-cianobenzil(metil)carbamoi))quinoxalin-2-il)etil)-5-fluorofeni)acético	579

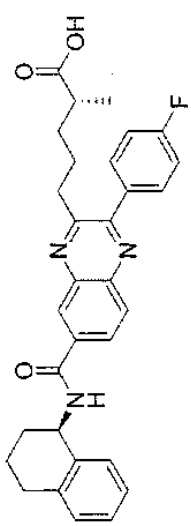
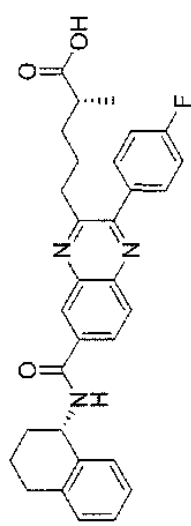
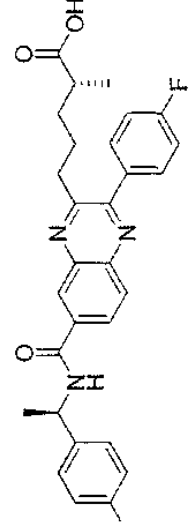
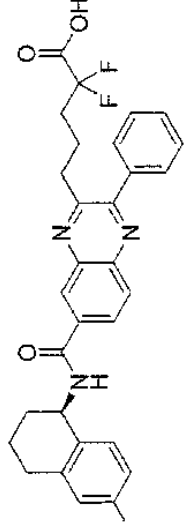
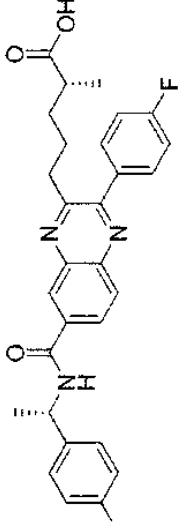
452		ácido 2-(3-(2-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(3,4-difluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-yl)etil)-5-fluorofenil)acético	616
453		ácido 2-metil-5-(3-fenil-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	494
454		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoyl)quinoxalin-2-yl)-2-metilpentanoico	512
455		ácido 5-(7-(((R)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoyl)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-yl)-2-metilpentanoico	546
456		ácido 5-(7-(((R)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl)carbamoyl)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-yl)-2-metilpentanoico	532

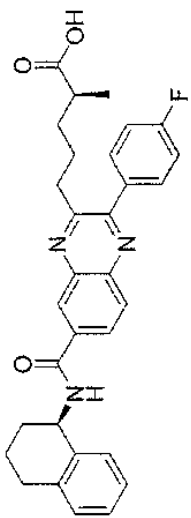
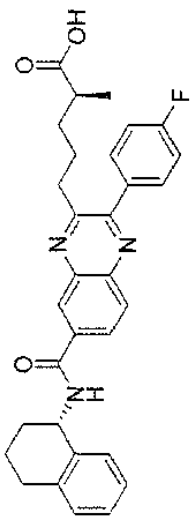
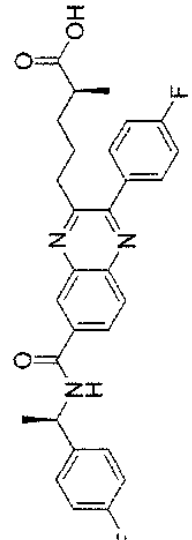
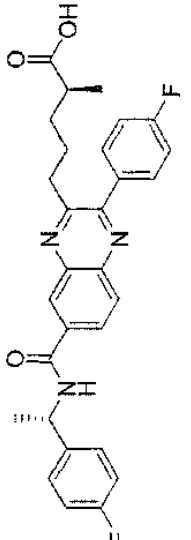
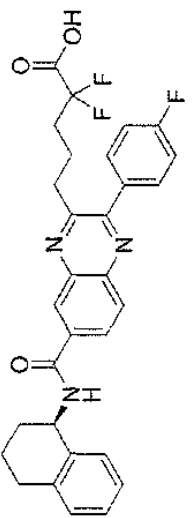
457		ácido 5-(7-(((R)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	516
458		ácido 5-(7-(((R)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	528
459		ácido 5-(7-(((R)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	512
460		ácido 5-(7-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	502
461		ácido 5-(7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	486

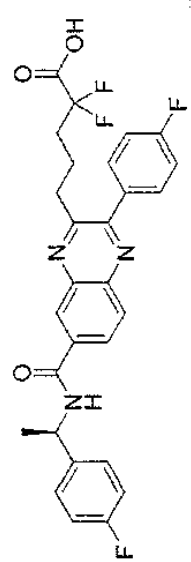
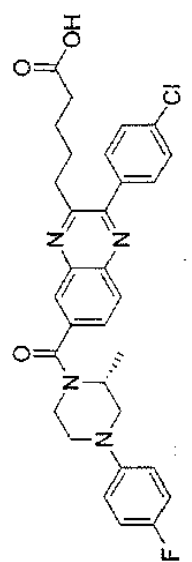
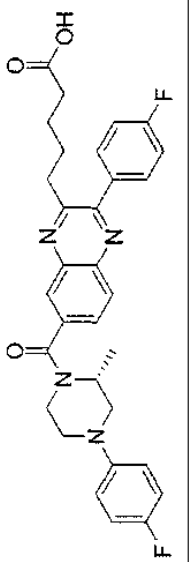
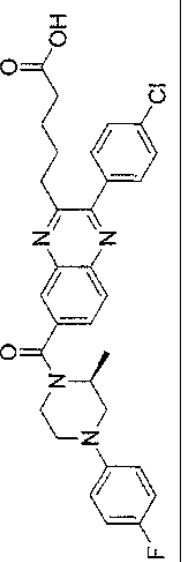
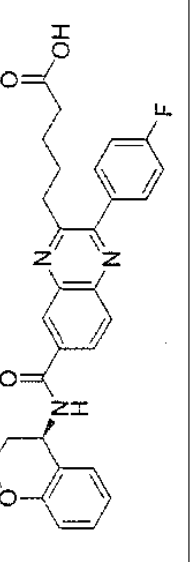
462		ácido 2-metil-5-(3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	509
463		ácido 2-metil-5-(3-fenil-7-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	480
464		(R)-5-(7-((1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	524
465		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	552
466		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	516

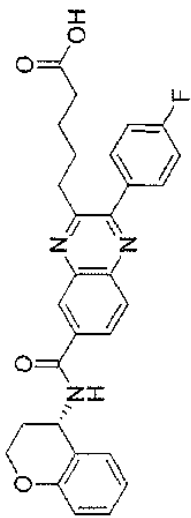
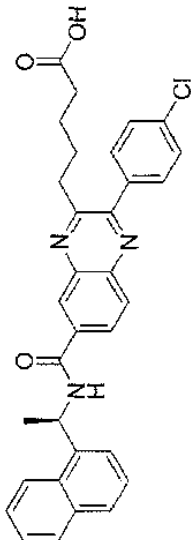
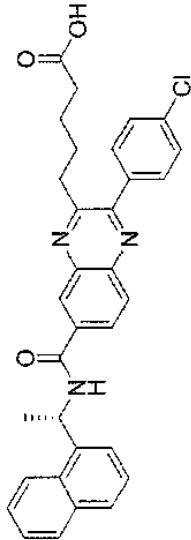
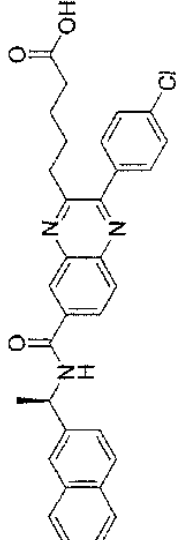
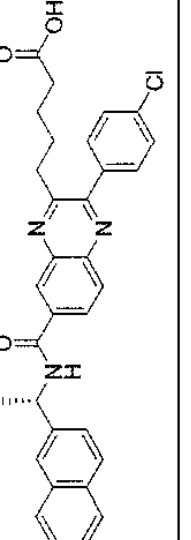
467		ácido (R)-5-(7-((6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	550
468		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-((5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	520
469		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(3-fenil-7-((2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	562
470		ácido 2,2-difluoro-5-(3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	531
471		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	491

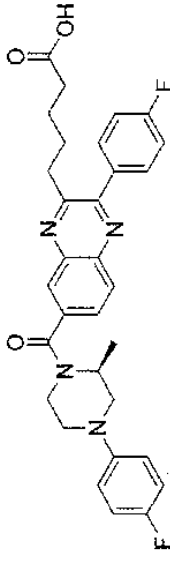
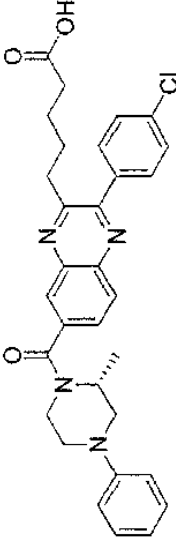
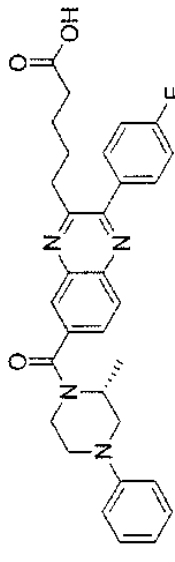
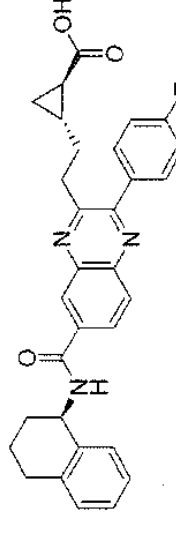
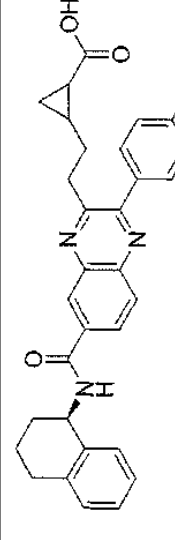
472		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(1-(1-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	491
473		ácido (R)-5-(7-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	473
474		ácido (S)-5-(7-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	473
475		ácido (R)-5-(7-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	568
476		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	538

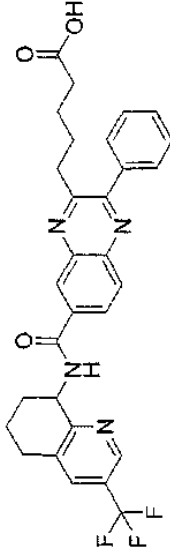
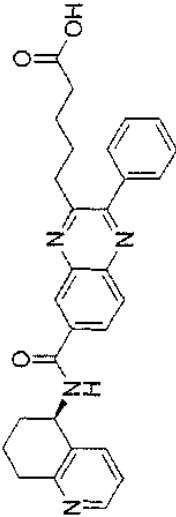
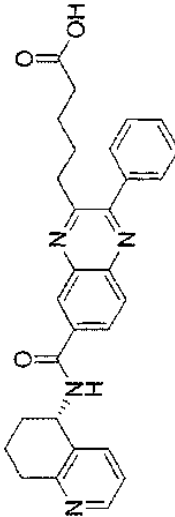
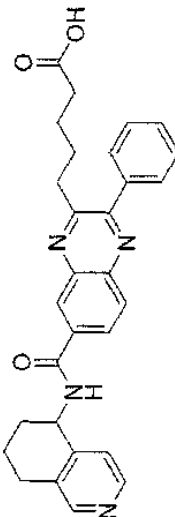
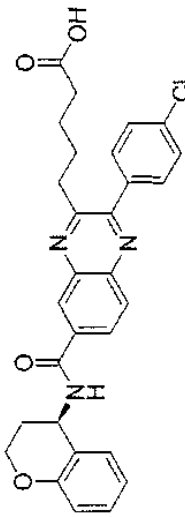
477		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	512
478		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	512
479		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	504
480		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	534
481		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	504

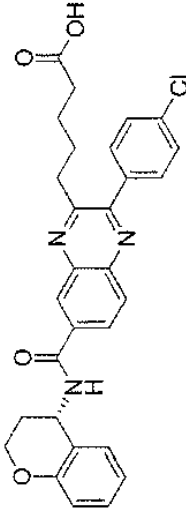
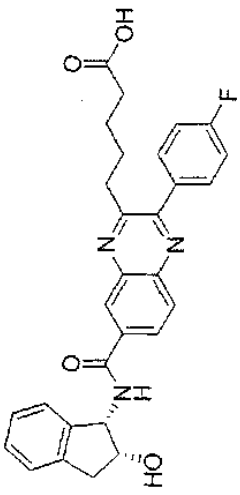
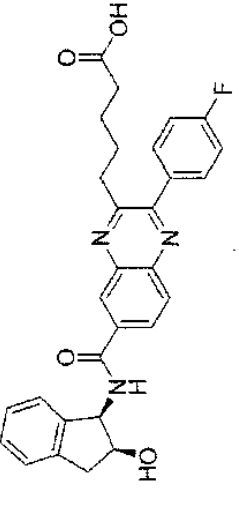
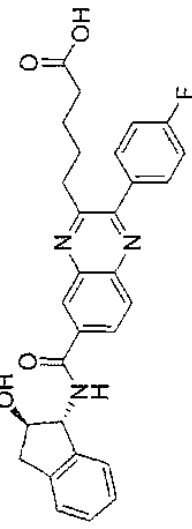
482		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	512
483		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	512
484		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-2-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	504
485		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((S)-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	504
486		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534

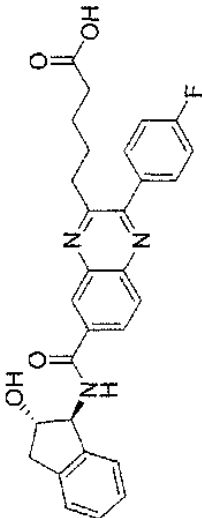
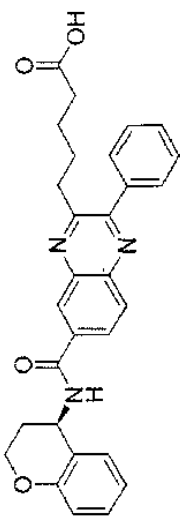
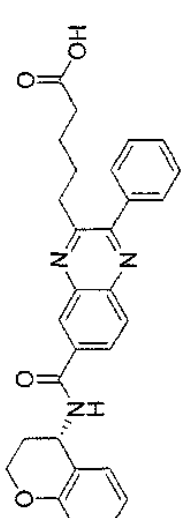
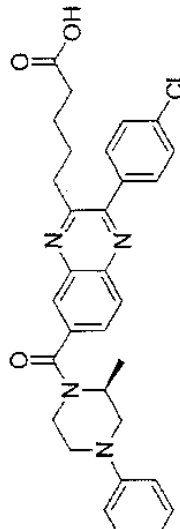
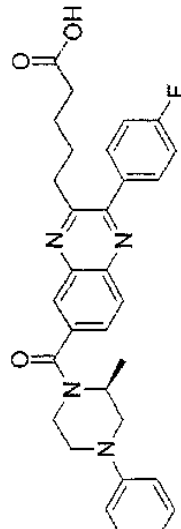
487		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoyl)quinoxalin-2-il)pentanoico	526
488		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561
489		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	545
490		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561
491		ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoyl)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500

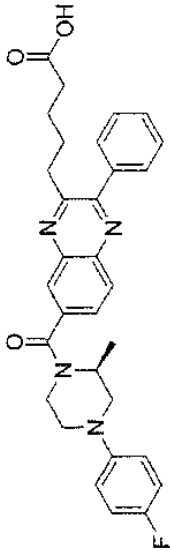
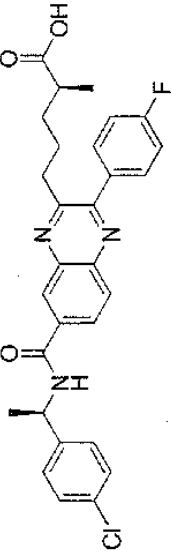
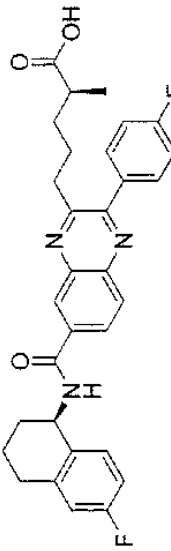
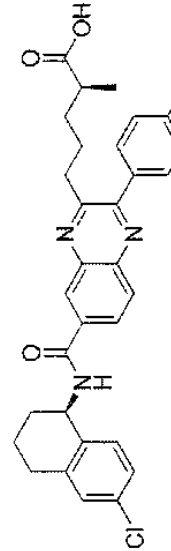
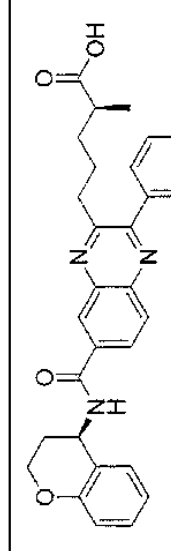
492		ácido (S)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500
493		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(naftalen-1-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539
494		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(naftalen-1-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539
495		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539
496		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539

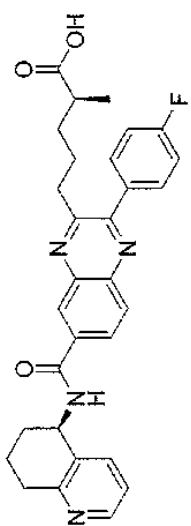
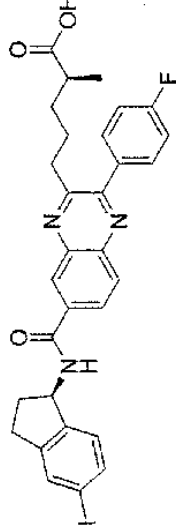
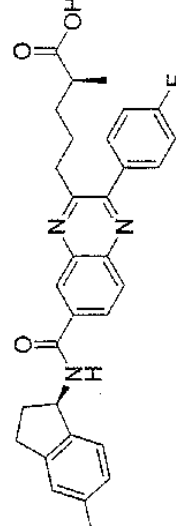
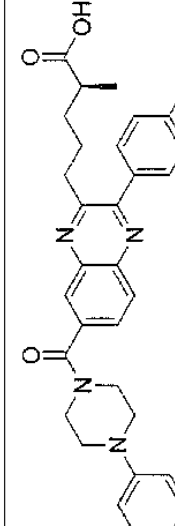
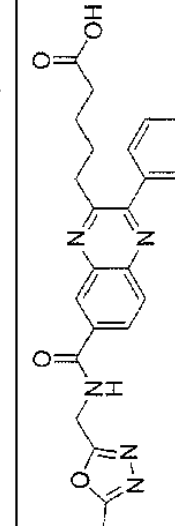
497		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	545
498		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543
499		ácido (R)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	527
500		ácido (1R,2R)-2-(2-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)etil)ciclopropanocarboxílico	510
501		ácido 2-(2-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)etil)ciclopropanocarboxílico	510

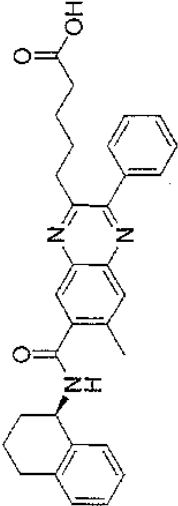
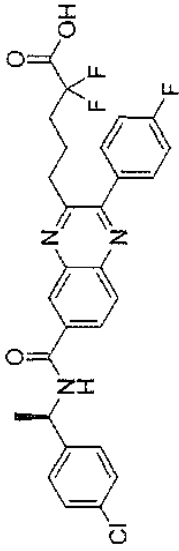
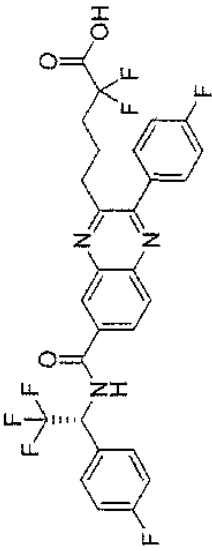
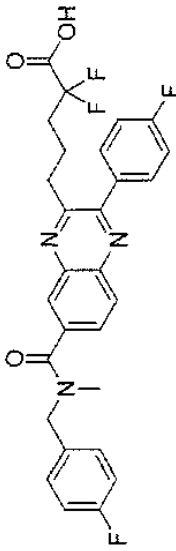
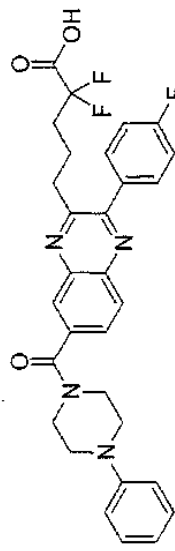
502		ácido 5-(3-feril-7-((3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ii)carbamoi)quinoxalin-2-ii)pentanoico	549
503		ácido (R)-5-(3-feril-7-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ii)carbamoi)quinoxalin-2-ii)pentanoico	481
504		ácido (S)-5-(3-feril-7-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ii)carbamoi)quinoxalin-2-ii)pentanoico	481
505		ácido 5-(3-feril-7-((5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-5-ii)carbamoi)quinoxalin-2-ii)pentanoico	481
506		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(croman-4-ilcarbamoi)quinoxalin-2-ii)pentanoico	516

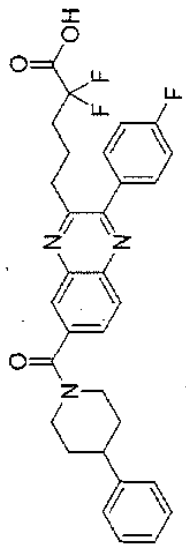
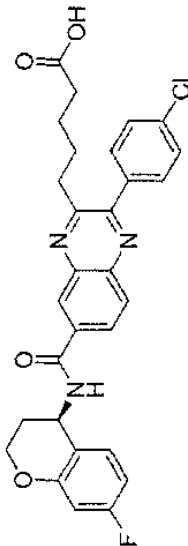
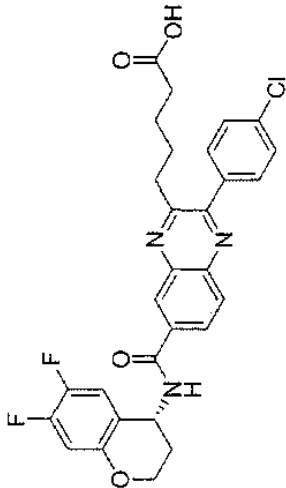
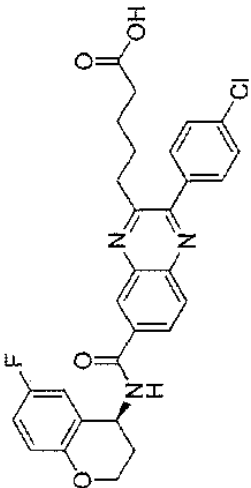
507		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(croman-4-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	516,3
508		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500
509		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500
510		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500

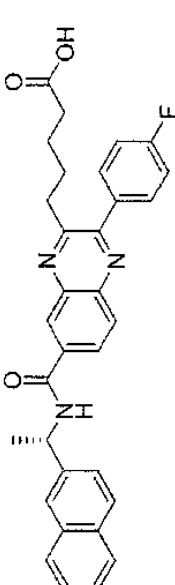
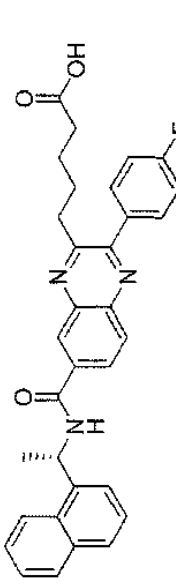
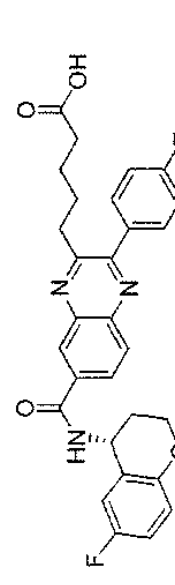
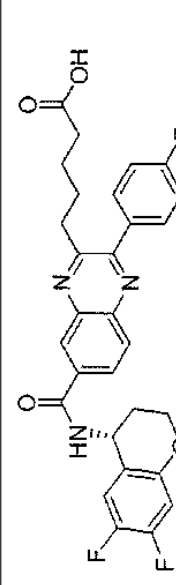
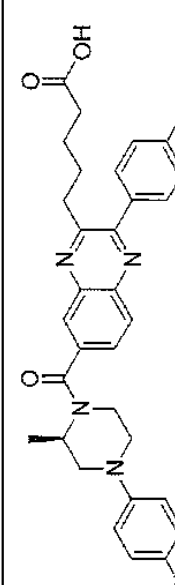
511		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-((1S,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500
512		ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	482
513		ácido (S)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	482
514		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543
515		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	527

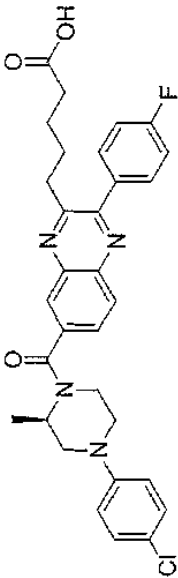
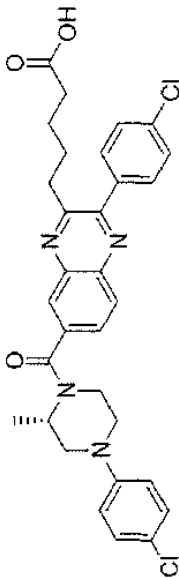
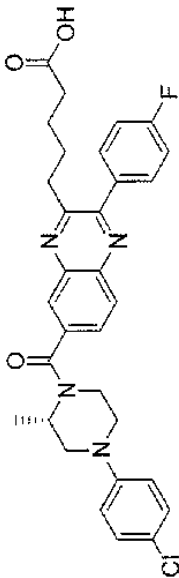
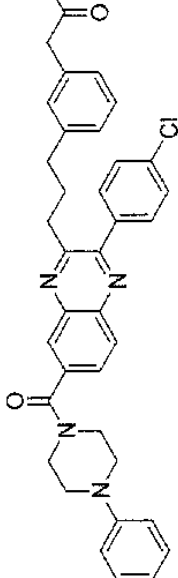
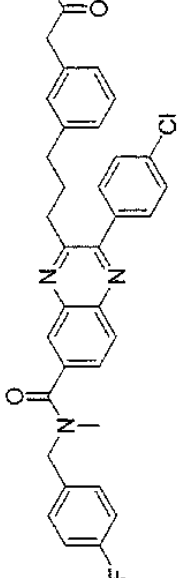
516		ácido (S)-5-(7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	527
517		ácido (S)-5-(7-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	520
518		ácido (S)-5-(7-(((R)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	530
519		ácido (S)-5-(7-(((R)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	546
520		ácido (S)-5-(7-((R)-croman-4-ilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	514

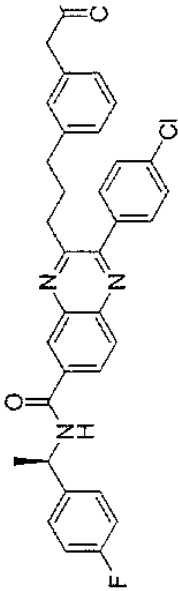
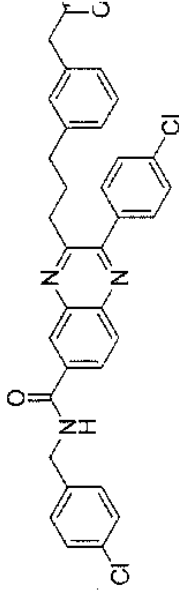
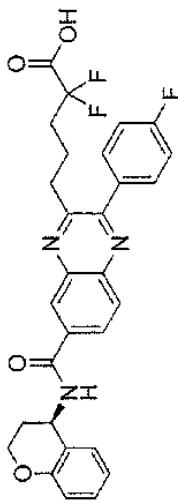
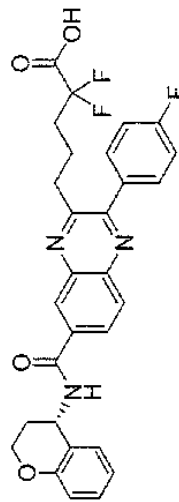
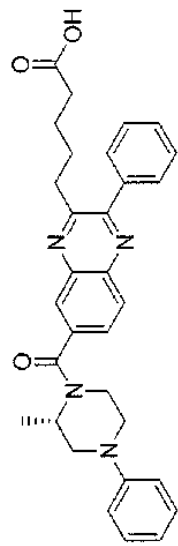
521		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(((R)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	513
522		ácido (S)-5-(7-(((R)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	532
523		ácido (S)-5-(7-(((R)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	516
524		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico	527
525		ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	464

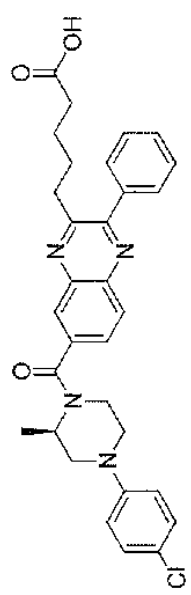
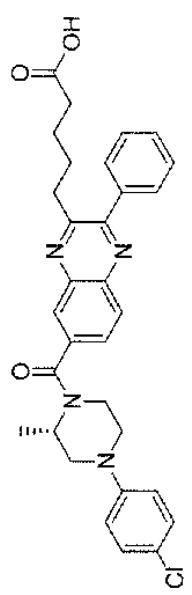
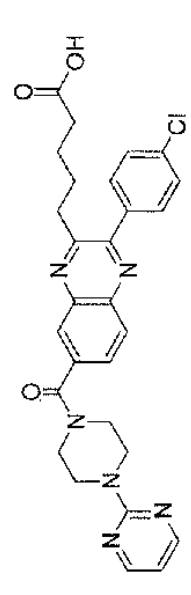
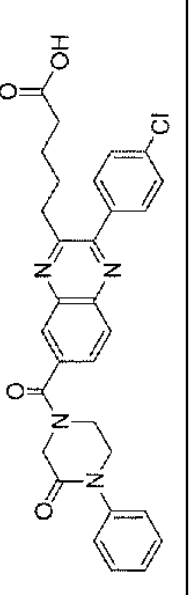
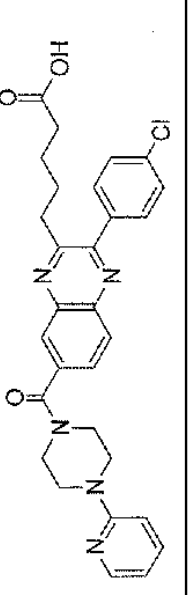
526		ácido (R)-5-(6-metil-3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	494
527		ácido (R)-5-(7-((1-(4-clorofenil)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	542
528		ácido (R)-2,2-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)-7-((2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	580
529		ácido 2,2-difluoro-5-(7-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	526
530		ácido 2,2-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	549

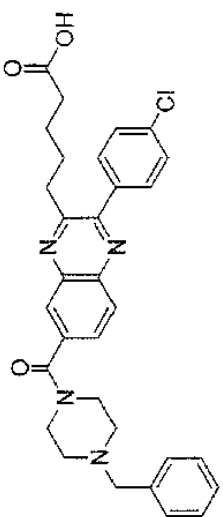
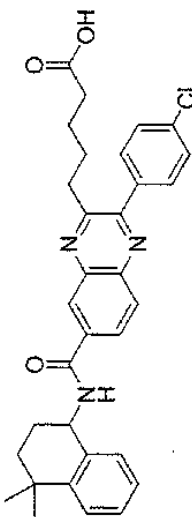
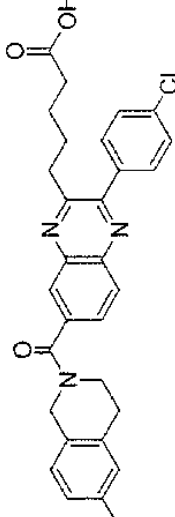
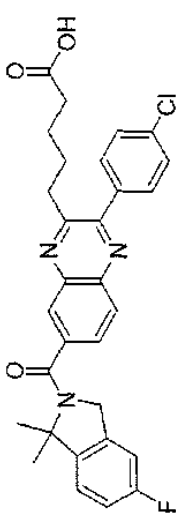
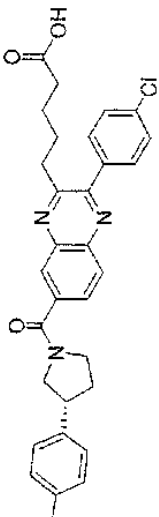
531		ácido 2,2-difluoro-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenilpiperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	548
532		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((7-fluorocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534
533		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6,7-difluorocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	552
534		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6-fluorocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534

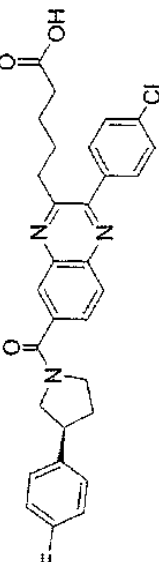
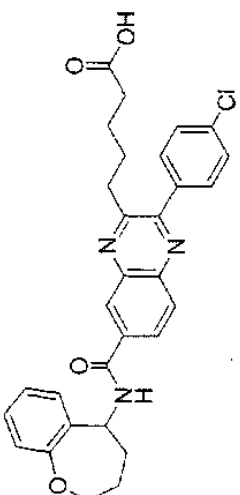
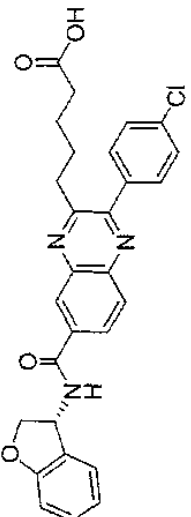
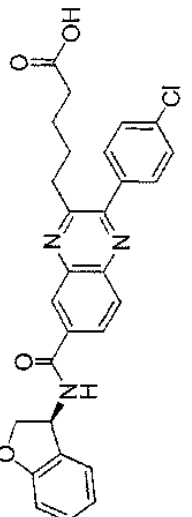
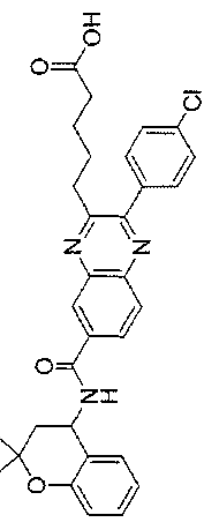
535		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	522
536		ácido (S)-5-(3-(4-fluorofenil)-7-(1-(nftalen-1-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	522
537		ácido (R)-5-(7-((6-fluorocroman-4-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518
538		ácido (R)-5-(7-((6,7-difluorocroman-4-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	536
539		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	577

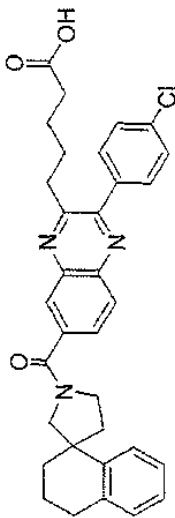
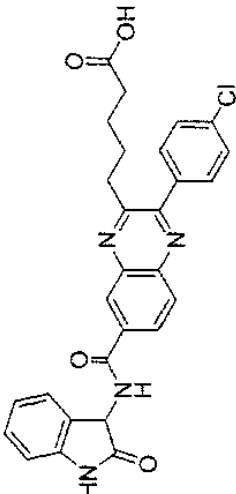
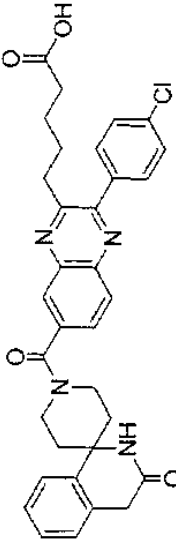
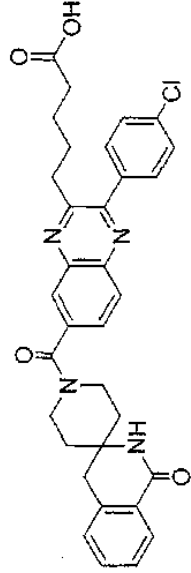
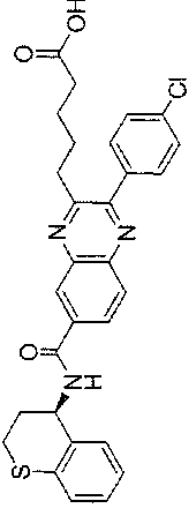
540		ácido (R)-5-(7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561
541		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	577
542		ácido (S)-5-(7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561
543		ácido 2-(3-(3-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	601
544		ácido 2-(3-(3-(3-(4-clorofenil)-7-(4-fluorobencil)(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	582

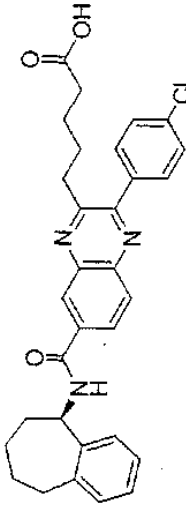
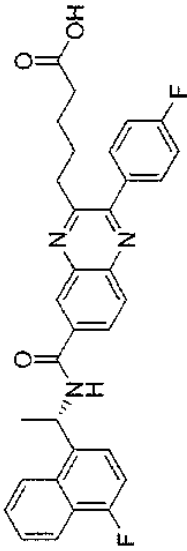
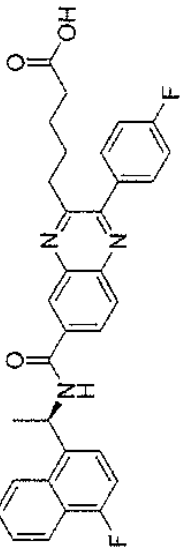
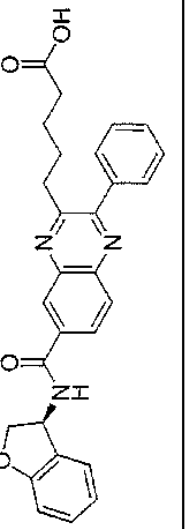
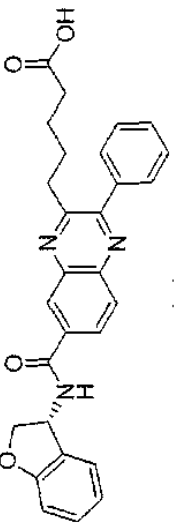
545		ácido (R)-2-(3-(3-(3-(4-clorofenil)-7-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	582
546		ácido 2-(3-(3-(7-(4-clorobencil)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)propil)fenil)acético	586
547		ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	536
548		ácido (S)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2,2-difluoropentanoico	536
549		ácido (S)-5-(7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	509

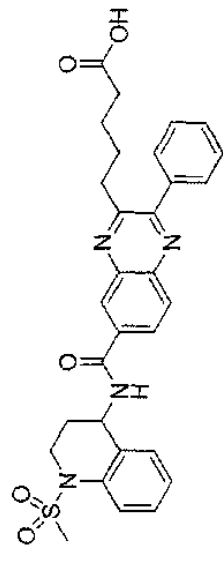
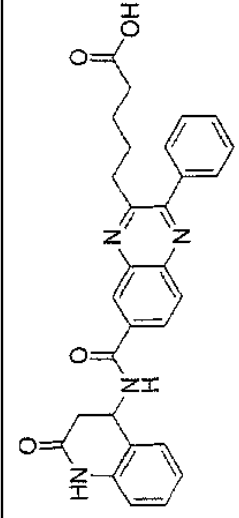
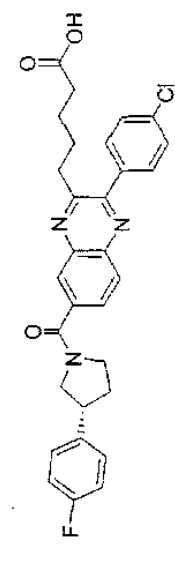
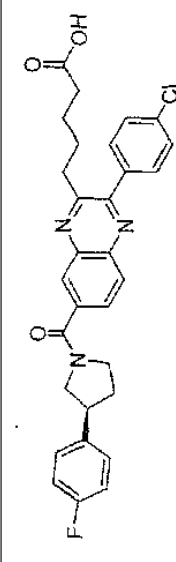
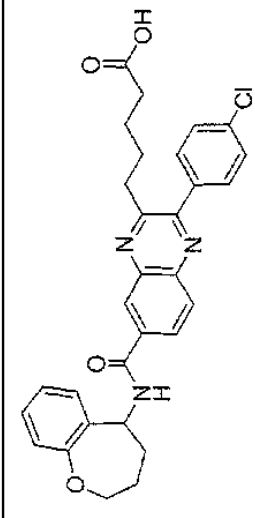
550		ácido (R)-5-(7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	543
551		ácido (S)-5-(7-(4-(4-clorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	543
552		ácido 5-(3-(4-(4-clorofenil)-7-(4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	531,3
553		ácido 5-(3-(4-(4-clorofenil)-7-(3-oxo-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
554		ácido 5-(3-(4-(4-clorofenil)-7-(4-(piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3

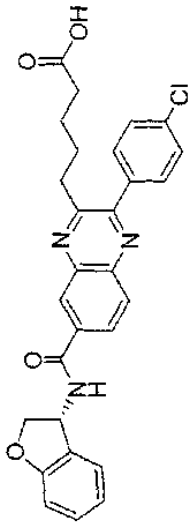
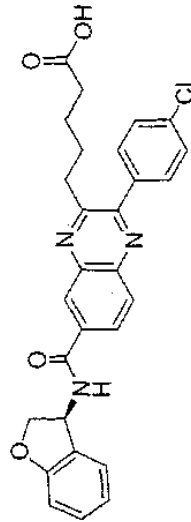
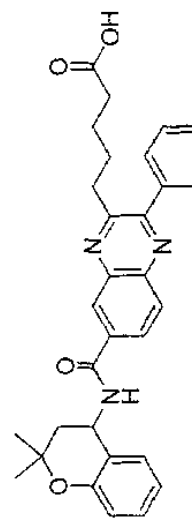
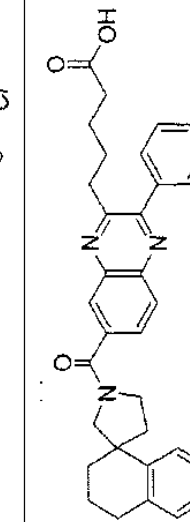
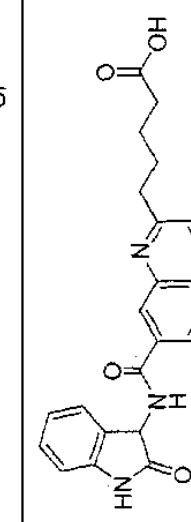
555		ácido 5-(7-(4-bencilpiperazina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
556		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	542,3
557		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518,2
558		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(5-fluoro-1,1-dimetilisindolina-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
559		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)pirolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3

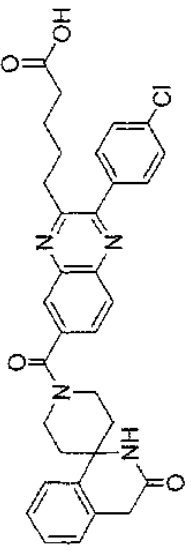
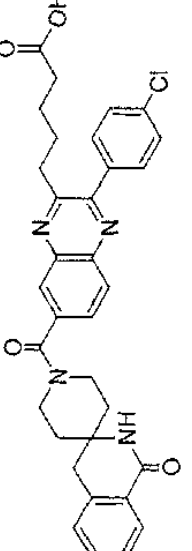
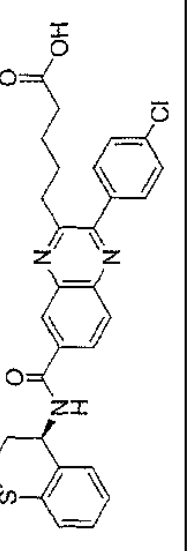
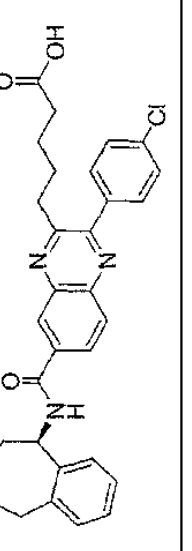
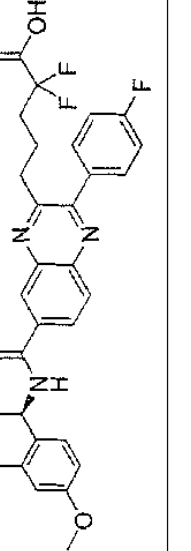
560		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
561		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3
562		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	502,2
563		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	502,2
564		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	544,3

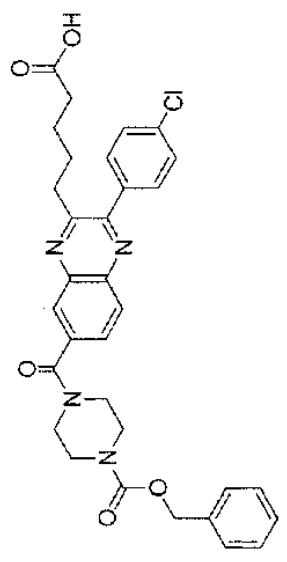
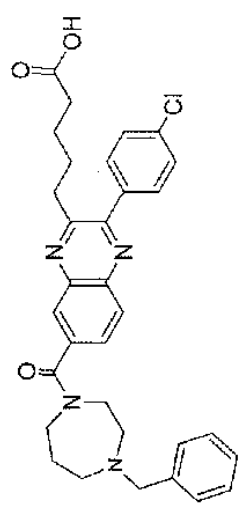
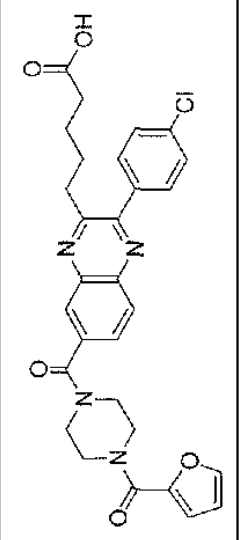
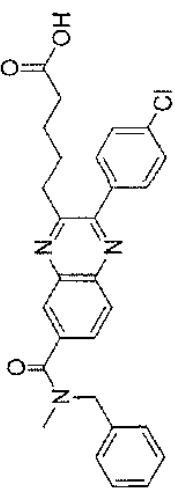
565		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3,4-dihidro-2H-espiro[naftaleno-1,3'-pirolidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	554,3
566		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-oxoindolin-3-yl)carbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	515,2
567		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-espiro[isquinolina-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	583,3
568		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[isquinolina-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	583,3
569		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(tiocroman-4-yl)carbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	532,3

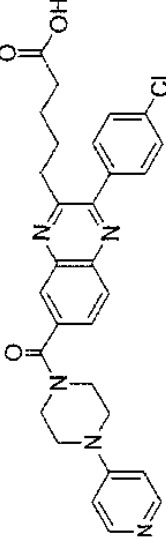
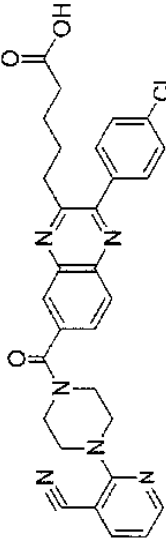
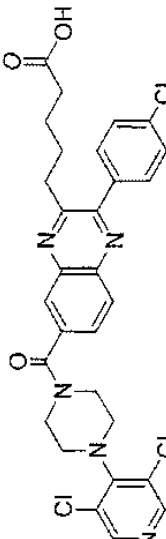
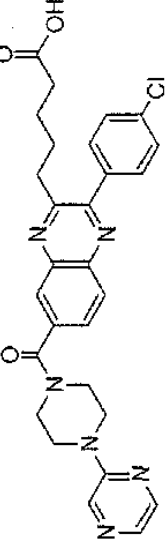
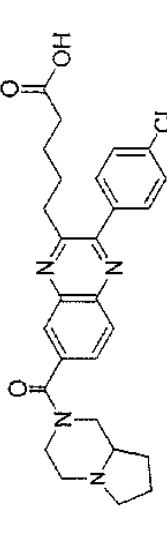
570		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	528,3
571		ácido (S)-5-(7-((1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	540
572		ácido (R)-S-(7-(1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	540
573		ácido (S)-5-(7-((2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	468
574		ácido (R)-5-(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	468

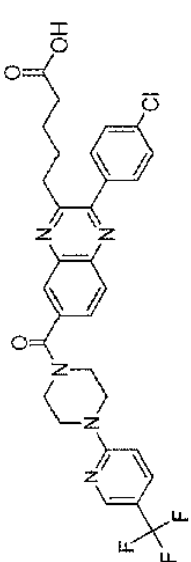
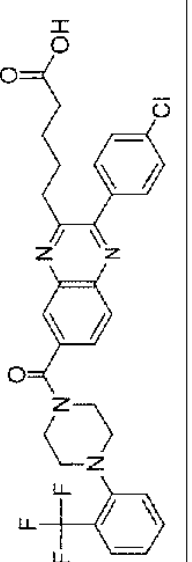
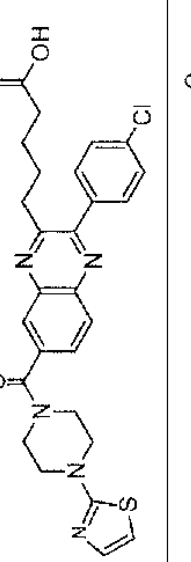
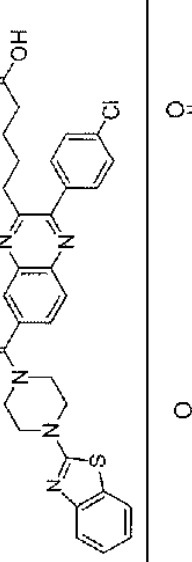
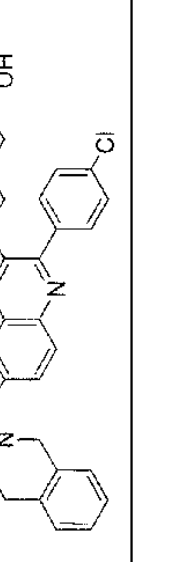
575		ácido 5-(7-((1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	559
576		ácido 5-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	495
577		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
578		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
579		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3

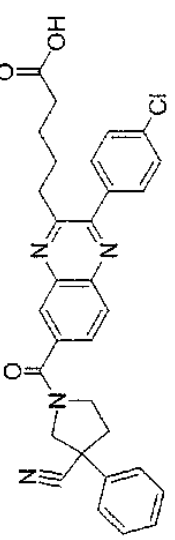
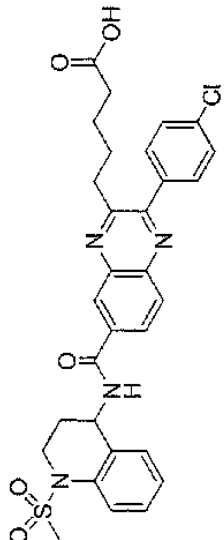
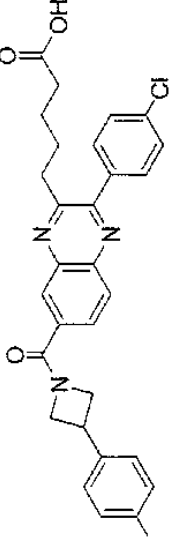
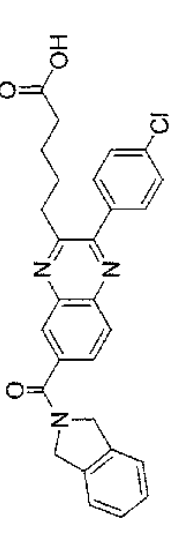
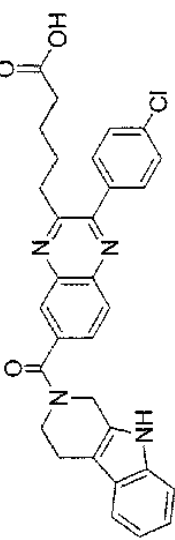
580		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	502,2
581		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,3-dihidrobenzofuran-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	502,2
582		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2,2-dimetilroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	544,3
583		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((3,4-dihidro-2H-espiro[nafaleno-1,3'-pirrolidin]-1'-ilcarbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	554,3
584		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2-oxoindolin-3-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,2

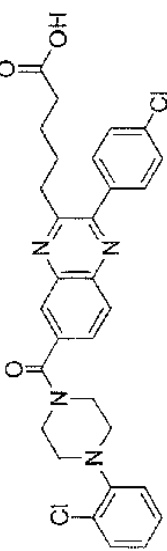
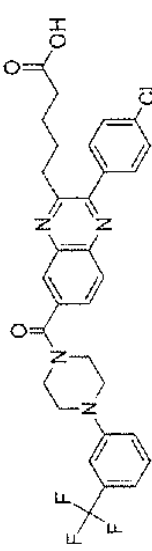
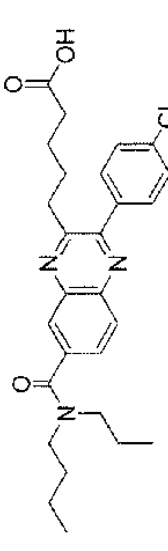
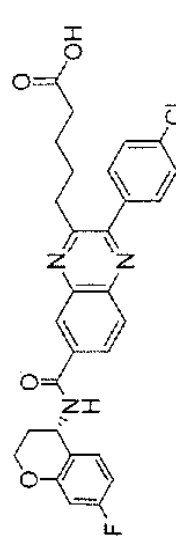
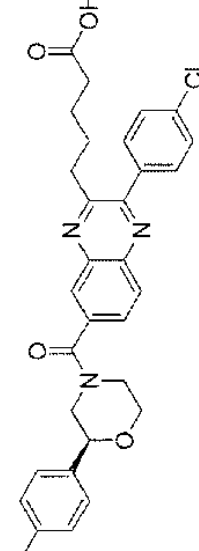
585		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolina-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	583,3
586		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-oxo-2,4-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-3,4'-piperidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-yl)pentanoico	583,3
587		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(tiocroman-4-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
588		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	528,3
589		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	564

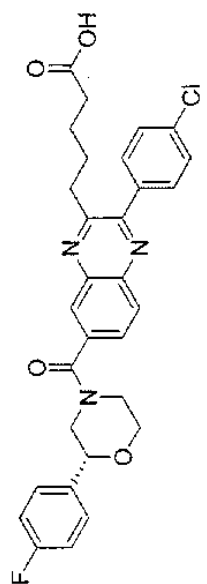
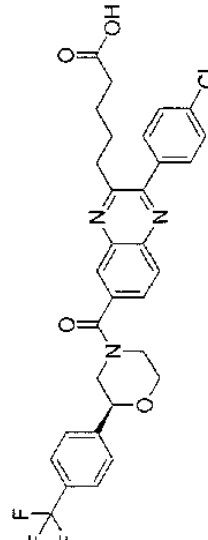
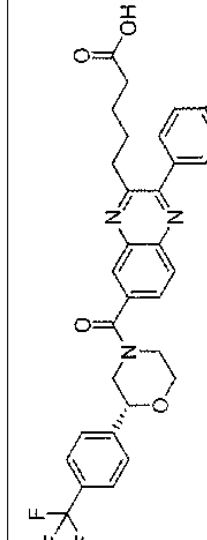
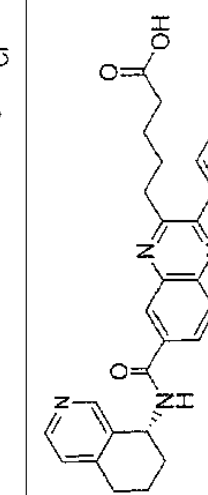
590		ácido 5-(7-(4-(benziloxi)carbonil)piperazina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	587,4
591		ácido 5-(7-(4-bencil-1,4-diazepano-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,3
592		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(furan-2-carbonil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	547,3
593		ácido 5-(7-(bencil(metil)carbamol)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	488,2

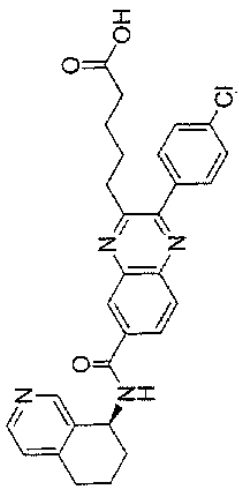
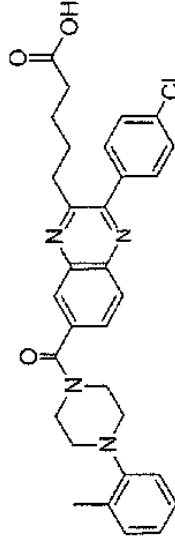
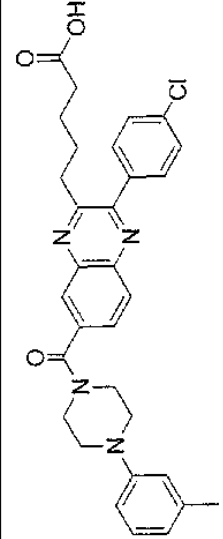
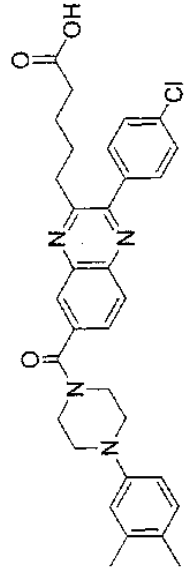
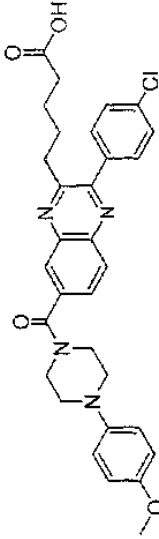
594		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(piridin-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3
595		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	555,3
596		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	600,2
597		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(pirazin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	531,3
598		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(octahidropirrol[1,2-a]pirazina-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	493,3

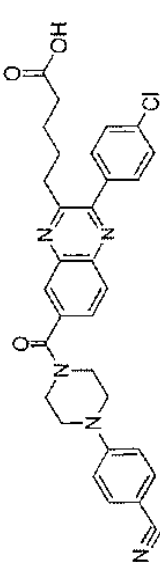
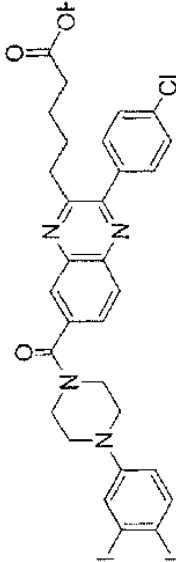
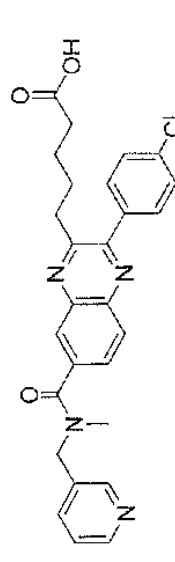
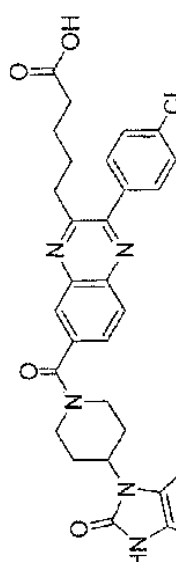
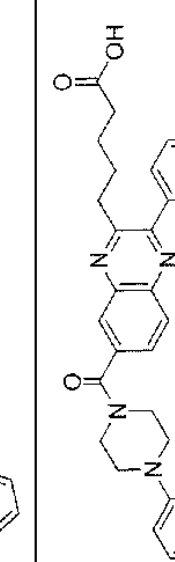
599		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	599,3
600		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	597,3
601		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-thiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	536,2
602		ácido 5-(7-(4-(benzo[d]thiazol-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	586,3
603		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500,3

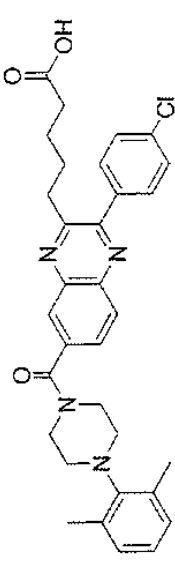
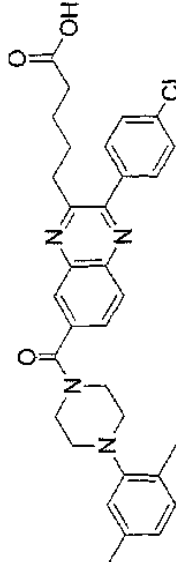
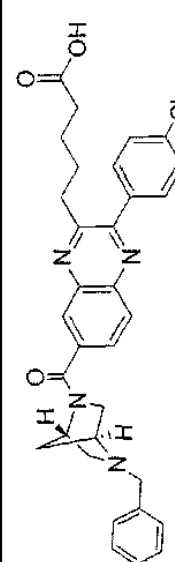
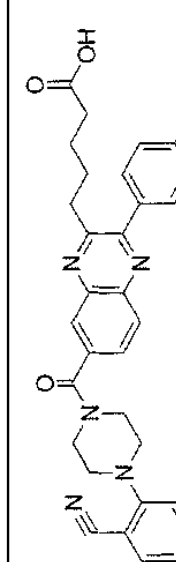
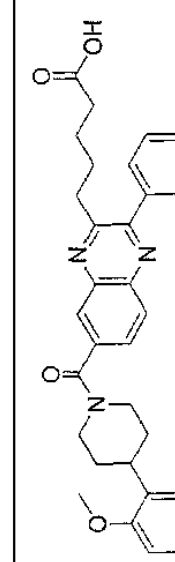
604		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-ciano-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,3
605		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)carbamol)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,3
606		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-fluorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	518,3
607		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(isindolina-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	486,3
608		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indolo-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	539,3

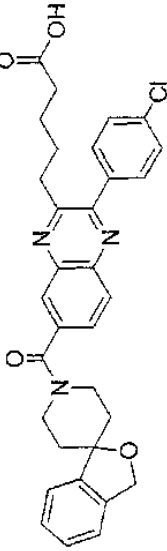
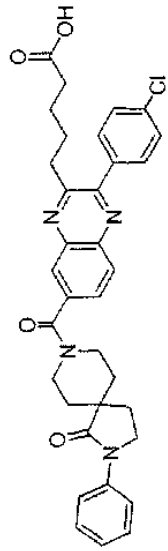
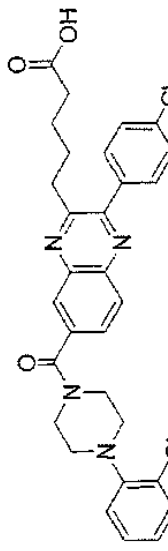
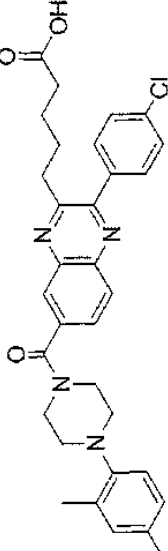
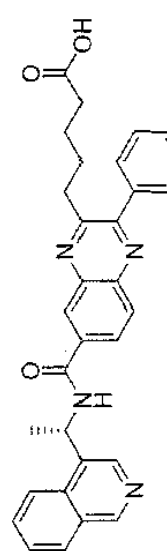
609		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	563,3
610		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	597,7
611		ácido 5-(7-(butil(propil)carbamoil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	492,3
612		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(7-(7-fluorocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534,3
613		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	548

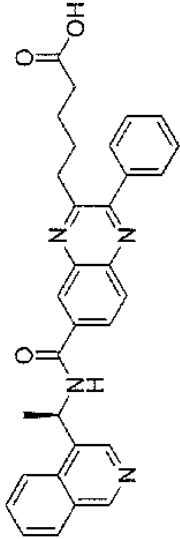
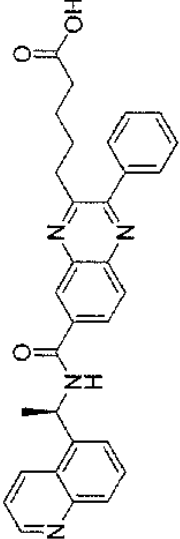
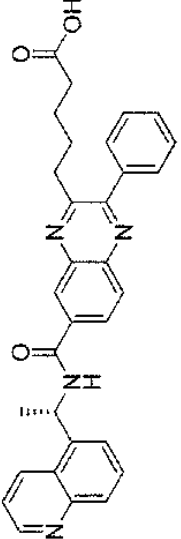
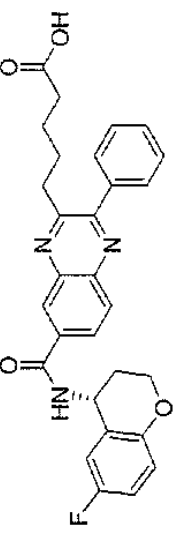
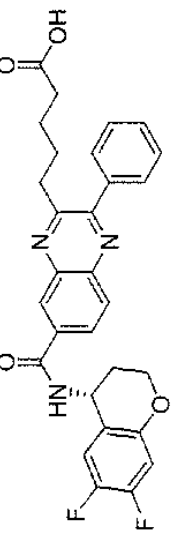
614		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-fluorofenil)morfolina-4-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	548
615		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)morfolina-4-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	598
616		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-(trifluorometil)fenil)morfolina-4-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	598
617		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((5,6,7,8-tetrahidroisocuinolin-8-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,4

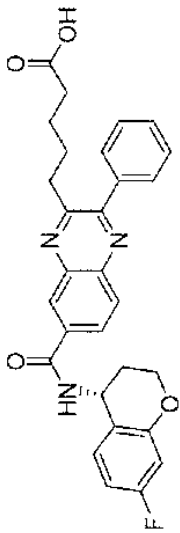
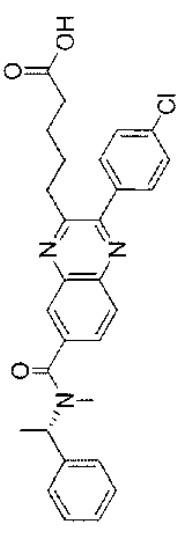
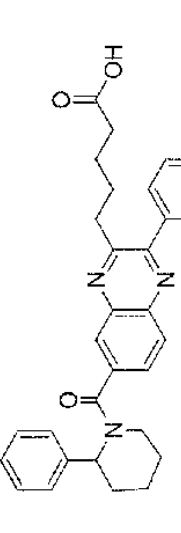
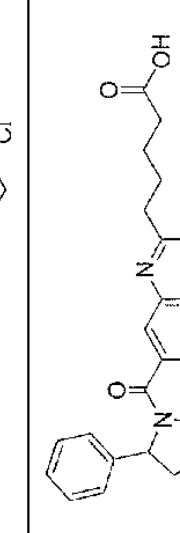
618		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,4
619		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(o-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
620		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(m-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
621		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4
622		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	559,4

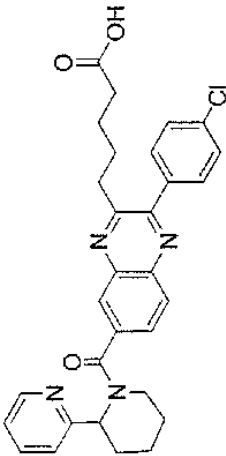
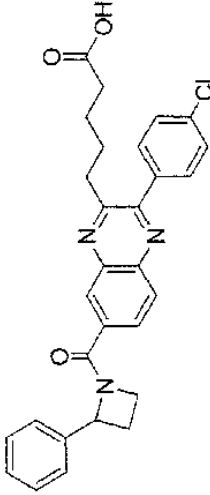
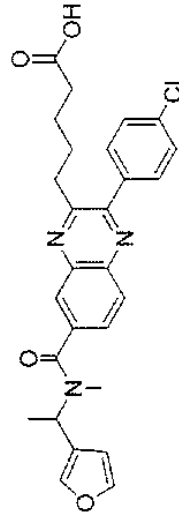
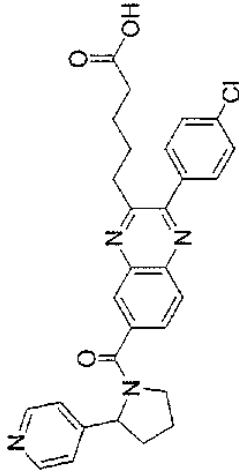
623		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	554,4
624		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	597,3
625		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	489,3
626		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzod[imidazol-1-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	584,4
627		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,3-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4

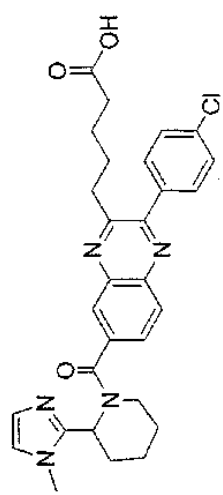
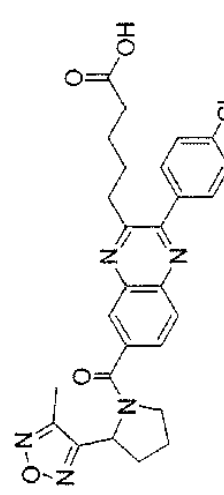
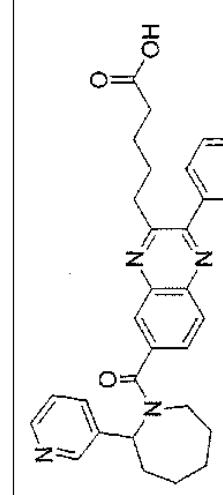
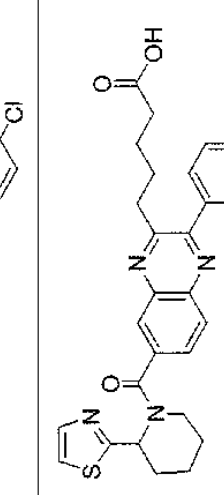
628		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,6-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4
629		ácido 557,4 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,5-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	
630		ácido 5-(7-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-(4-chlorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	555,4
631		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-cianofenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	554,4
632		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	558,4

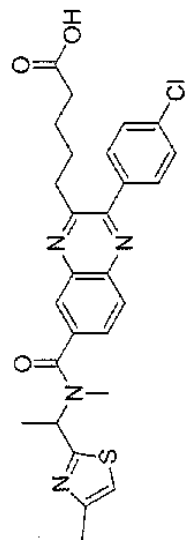
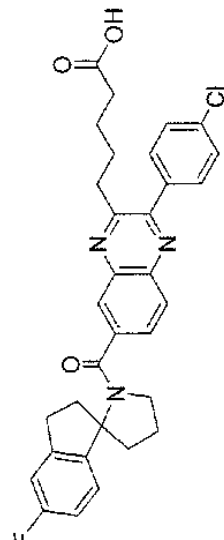
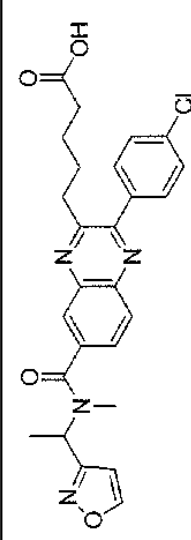
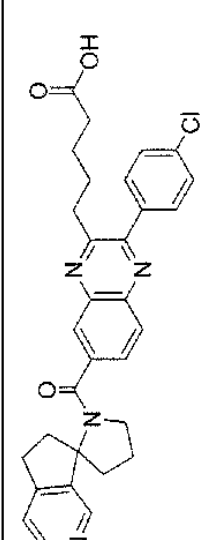
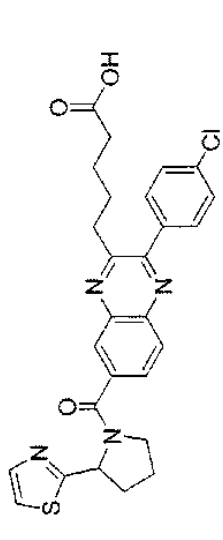
633		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidin]-1'-ilcarbonyl)quinoxalin-2-il)pentanoico	556,4
634		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-oxo-2-fenil-2,8-diazaespiro[4,5]decano-8-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	597,5
635		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,3-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	597,3
636		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4
637		ácido (S)-5-(7-((1-(isoquinolin-4-il)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	505

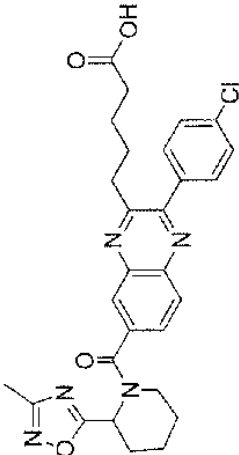
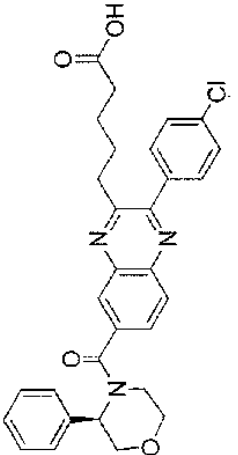
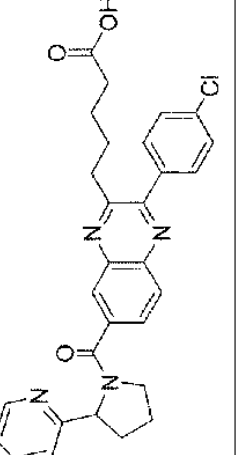
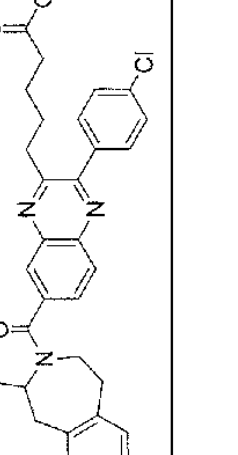
638		ácido (R)-5-(7-((1-(isoquinolin-4-il)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	505
639		ácido (R)-5-(3-fenil-7-((1-(quinolin-5-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	505
640		ácido (S)-5-(3-fenil-7-((1-(quinolin-5-il)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	505
641		ácido (R)-5-(7-((6-fluorocroman-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	500
642		ácido (R)-5-(7-((6,7-difluorocroman-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	518

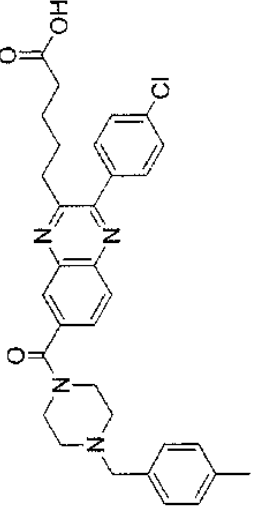
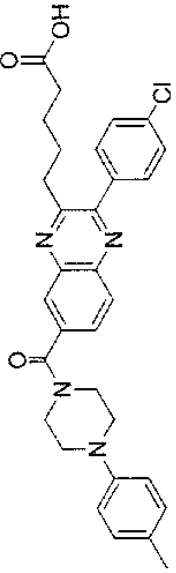
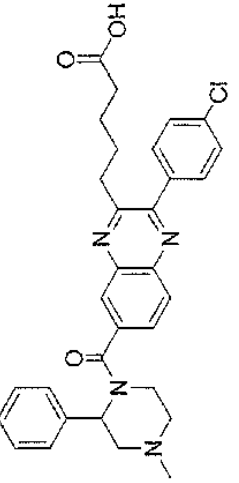
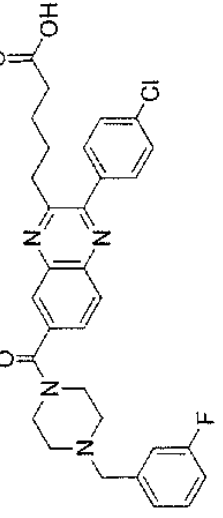
643		ácido (R)-5-(7-(7-fluorocroman-4-yl)carbamoyl)-3- -fenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	500
644		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(metil(1- -feniletil)carbamoi)quinoxalin-2-yl)pentanoico	502,3
645		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-fenilpiperidina-1- carbonil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	528,3
646		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-fenilpirrolidina-1- carbonil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	514,3

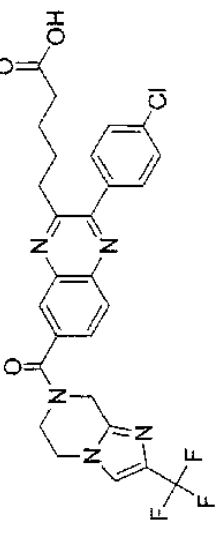
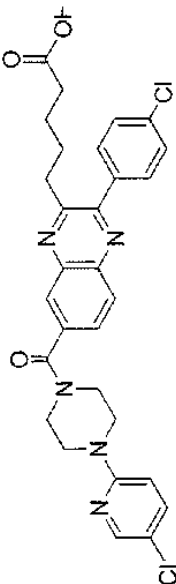
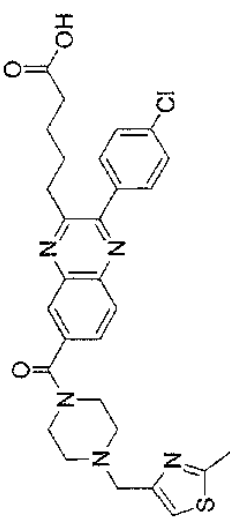
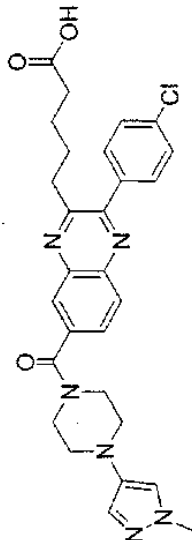
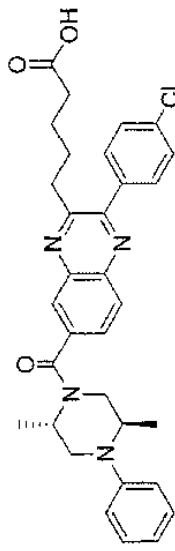
647		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(piridin-2-il)piridina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	529,3
648		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-fenilazetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	500,3
649		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-(furan-3-il)etil)(metil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	492,3
650		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(piridin-4-il)pirolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,3

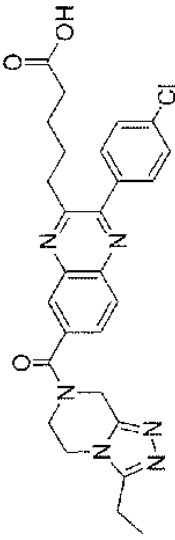
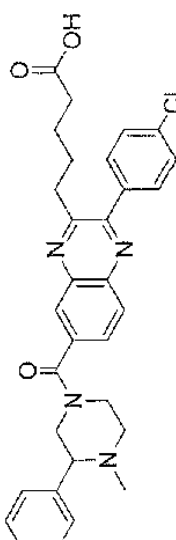
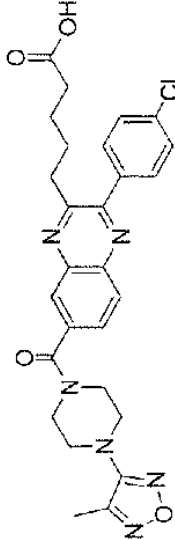
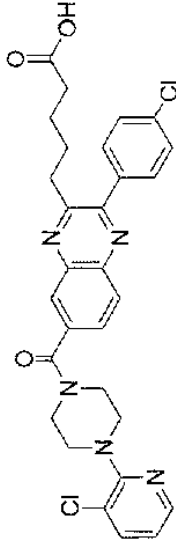
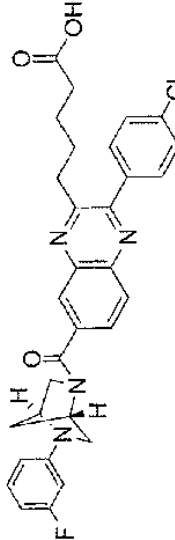
651		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532,3
652		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	520,3
653		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(piridin-3-il)azepano-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
654		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(tiazol-2-il)piperidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	535,3

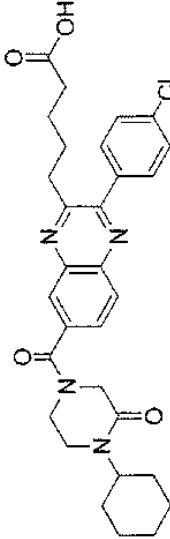
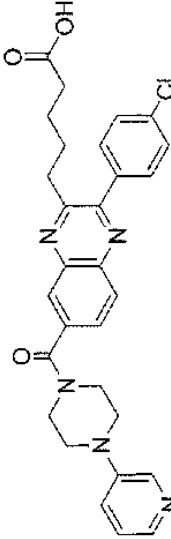
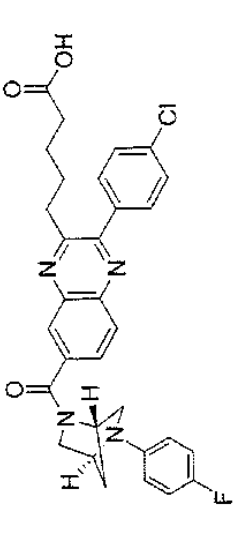
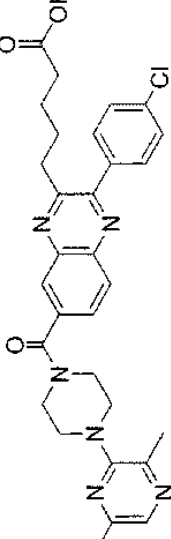
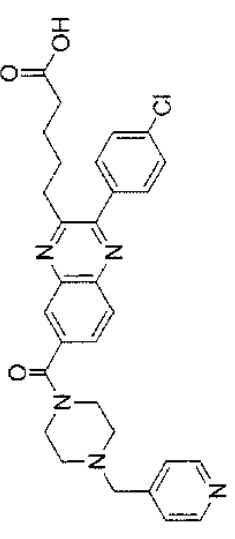
655		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(metil(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	523,3
656		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(5-fluoro-2,3-dihidroespiro[indene-1,2'-pirrolidin]-1-ilcarbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	558,3
657		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-(isoxazol-3-il)etil)(metil)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	493,3
658		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(5,6-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridina-7,2'-pirrolidin]-1-ilcarbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	541,3
659		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(tiazol-2-il)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	521,2

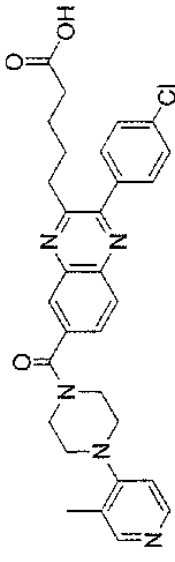
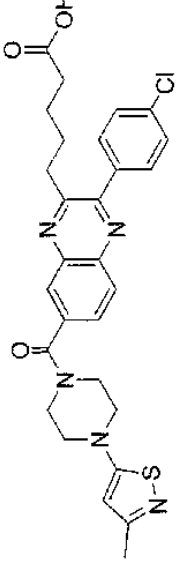
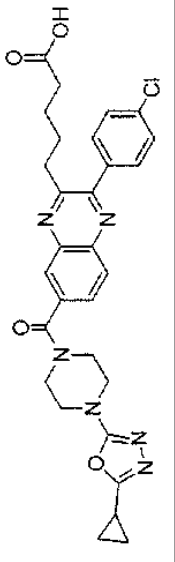
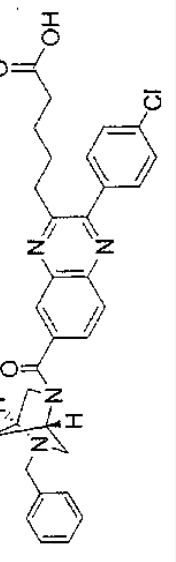
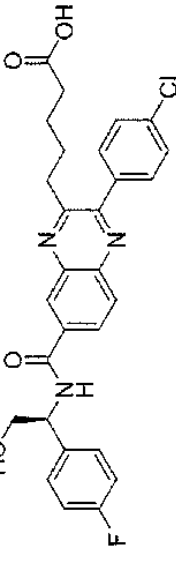
660		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	534,3
661		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-fenil morfolina-4-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3
662		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(2-(piridin-2-il)pirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	515,3
663		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(2-(3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepina-3-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	528,3

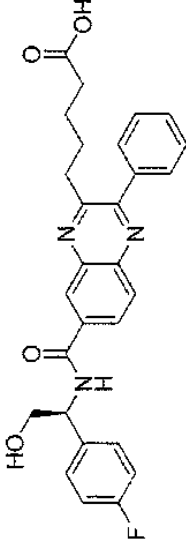
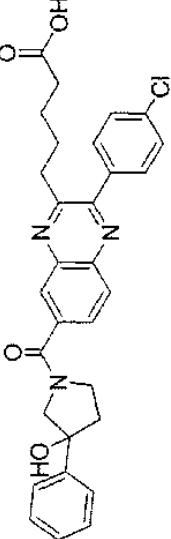
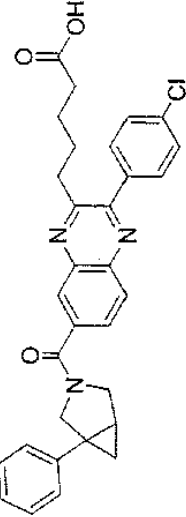
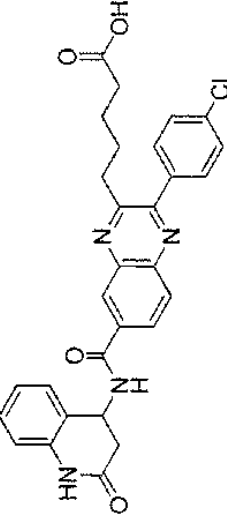
664		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-metilbencil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4
665		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(p-tolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
666		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-metil-2-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
667		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-fluorobencil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561,3

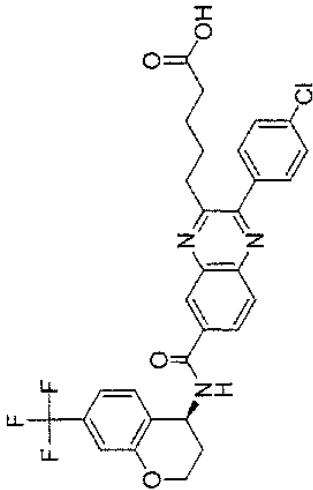
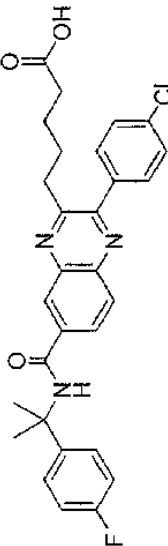
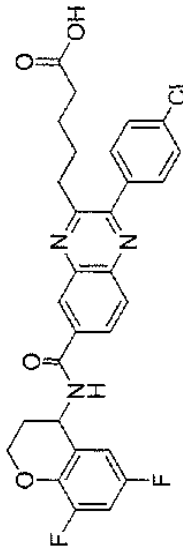
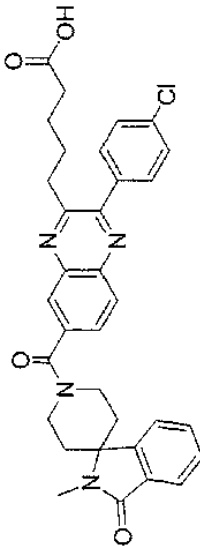
668		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-7-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	558,3
669		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(5-cloropiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	564,3
670		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-metiltiazol-4-il)metil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	564,3
671		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	533,3
672		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2,5-dimetil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	557,4

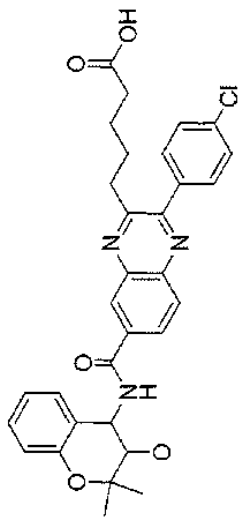
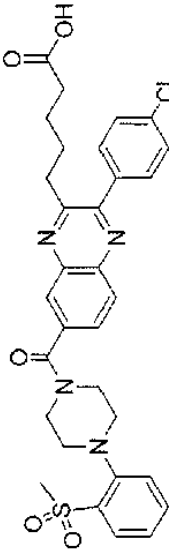
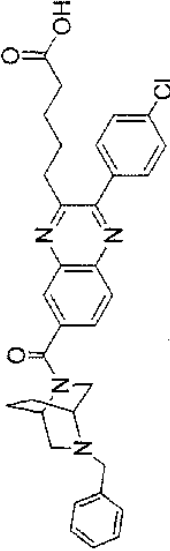
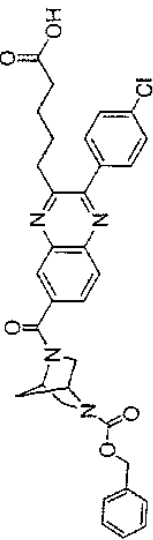
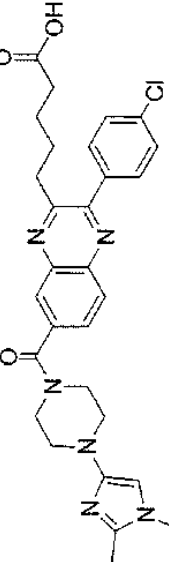
673		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-etil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	519,3
674		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-metil-3-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	543,3
675		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	535,3
676		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-cloropiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	564,3
677		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((1S,4S)-5-(3-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	559,3

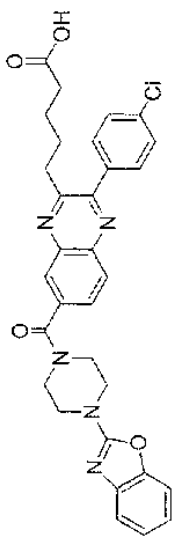
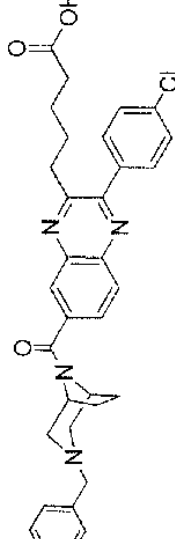
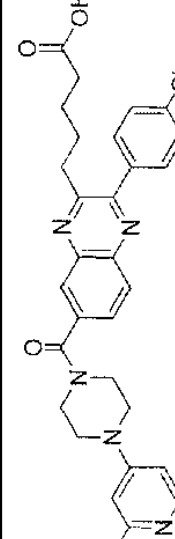
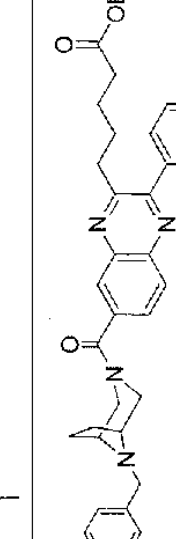
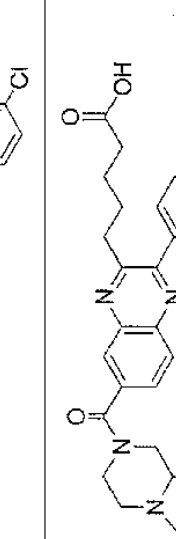
678		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-clorofenil)-3-oxopiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	549,4
679		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(piridin-3-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,3
680		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-(1S,4S)-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	559,3
681		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3,6-dimetilpiperazin-2-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	559,4
682		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	544,3

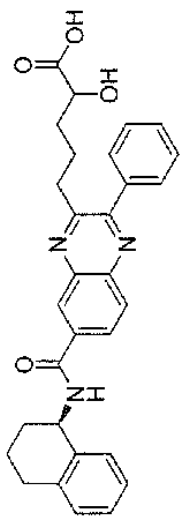
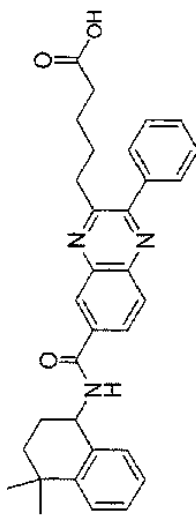
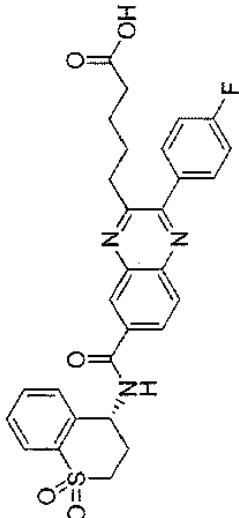
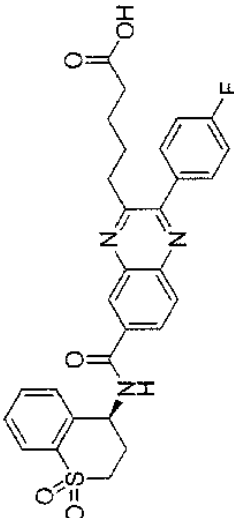
683		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-metilpiridin-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	544,3
684		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(3-metilisotiazol-5-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	550,3
685		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazolil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	561,4
686		ácido 5-(7-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	555,4
687		ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	522

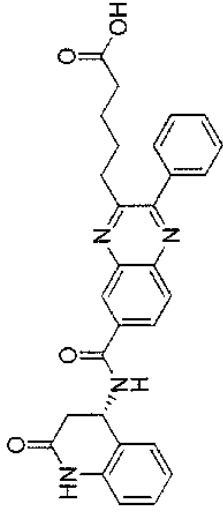
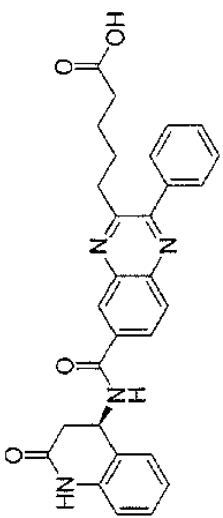
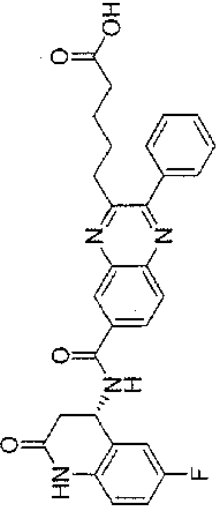
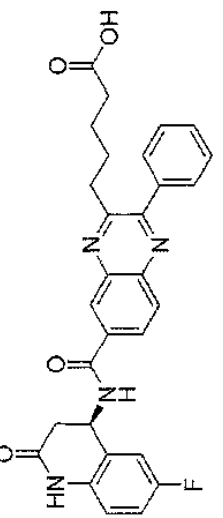
688		ácido 5-(7-((1-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil)-carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	488
689		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-hidroxi-3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	530,4
690		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	526,4
691		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	529,4

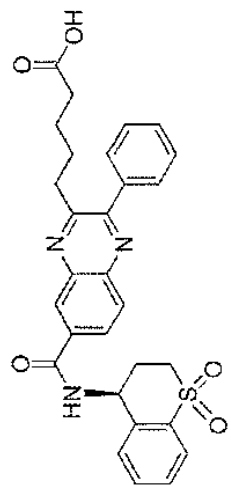
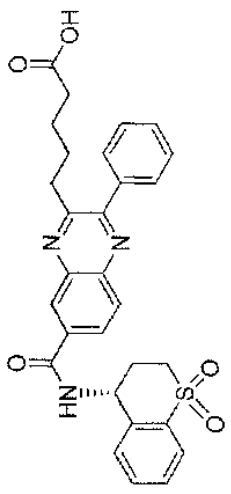
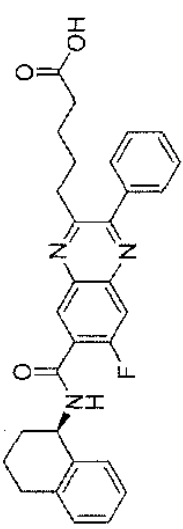
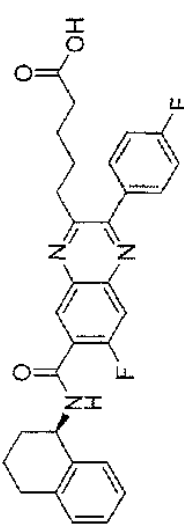
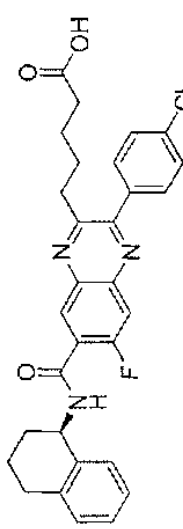
692		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(7-(trifluorometil)croman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	584,4
693		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-(4-fluorofenil)propan-2-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	520,4
694		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(6,8-difluorocroman-4-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	552,4
695		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(2-metil-3-oxoespiro[isindolina-1,4'-piperidin]-1-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	583,5

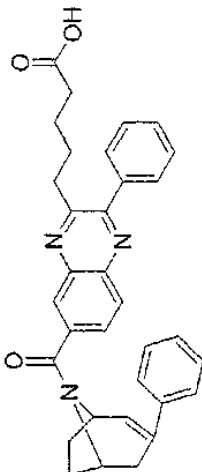
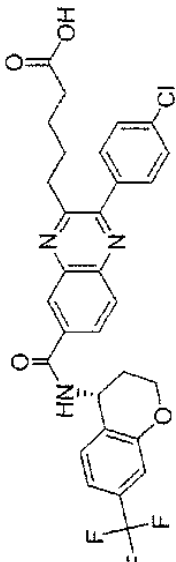
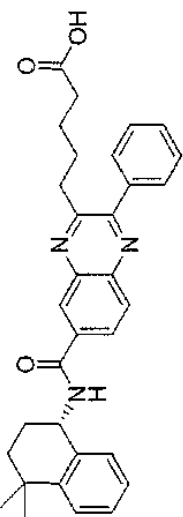
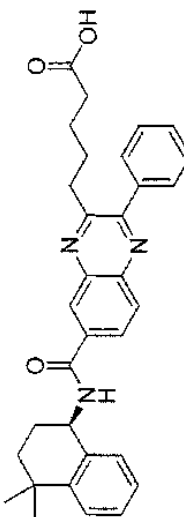
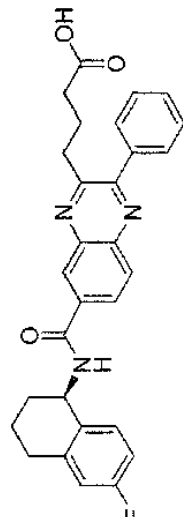
696		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-((3-hidroxi-2,2-dimetilcroman-4-il)carbamoi)quinoxalin-2-il)pentanoico	560,4
697		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2-(metsulfonil)fenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	607,5
698		ácido 5-(7-((1R,4R)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octano-2-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	569,5
699		ácido 5-(7-((1R,4R)-5-((benciloxi)carbonil)-2,5-diazabicyclo[2,2,2]heptano-2-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	599,5
700		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	547,5

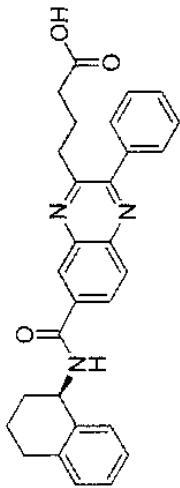
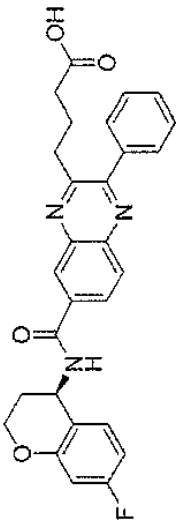
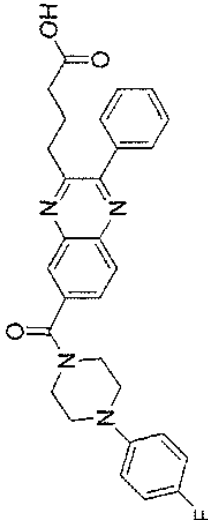
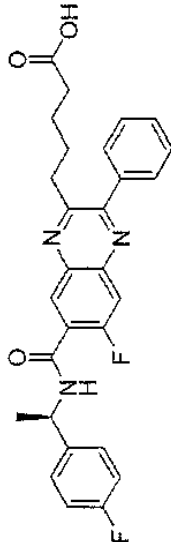
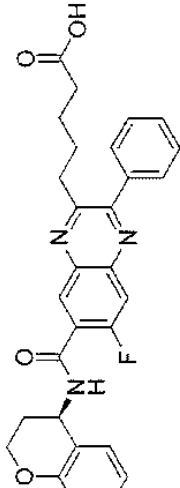
701		ácido 5-(7-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	570,5
702		ácido 5-(7-((1R,5S)-3-bencil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	569,5
703		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	558,5
704		ácido 5-(7-((1R,5S)-8-bencil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-3-(4-clorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico	569,5
705		ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-7-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico	490,3

706		496
707		508
708		548
709		548

710		ácido (S)-5-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamoyl)-3-phenylquinoxalin-2-yl)pentanoico	495
711		ácido (R)-5-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamoyl)-3-phenylquinoxalin-2-yl)pentanoico	495
712		ácido (S)-5-(7-((6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamoyl)-3-phenylquinoxalin-2-yl)pentanoico	513
713		ácido (R)-5-(7-((6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamoyl)-3-phenylquinoxalin-2-yl)pentanoico	513

714		ácido (S)-5-(7-((1,1-dioxido-2,3-dihidro-1H-benzosulfina-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	530
715		ácido (R)-5-(7-((1,1-dioxido-2,3-dihidro-1H-benzosulfina-4-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	530
716		ácido (R)-5-(6-fluoro-3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	498
717		ácido (R)-5-(6-fluoro-3-(4-fluorofenil)-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	516
718		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-6-fluoro-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico	532

719		ácido 5-(3-(3-feril-7-(3-feril-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carbonil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	518,4
720		ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(7-(trifluorometil)croman-4-yl)carbamoil)quinoxalin-2-yl)pentanoico	584,5
721		ácido (S)-5-(7-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	508
722		ácido (R)-5-(7-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-yl)pentanoico	508
723		ácido (R)-4-(7-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-yl)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-yl)butanoico	484

724		ácido (R)-4-(3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoi)quinoxalin-2-il)butanoico	466
725		ácido (R)-4-(7-((7-fluorocroman-4-il)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)butanoico	486
726		ácido 4-(7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)butanoico	500
727		ácido (R)-5-(6-fluoro-7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoi)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	490
728		ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoi)-6-fluoro-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico	500
*La 3-metil-3-fenilpiperidina del lado izquierdo usado para sintetizar los compuestos 170 y 171 se preparó de acuerdo con J. Org. Chem. 2007, 72, 4431			

Ensayos biológicos

Ensayo de unión a radioligando

- 5 Los ensayos de unión de radioligando se realizaron a temperatura ambiente en Tris-HCl 50 mM a pH 7,4, EDTA 1 mM que contiene MnCl_2 [^3H]PGD₂ 3,0 nM (New England Nuclear, Boston, MA) (171 Ci mmol^{-1}), en un volumen final de 0,2 ml. Los ligandos completos se diluyeron en dimetilsulfóxido (Me_2SO) que se mantuvo constante al 1 % (v / v) del volumen final de incubación. La reacción se inició mediante la adición de 8-20 μg de proteína de membrana preparada a partir de un carril de células de riñón embrionario humano (HEK)-hCRTH₂. La unión total y no específica se determinó en ausencia y la presencia de PGD₂ 10 μM , respectivamente. En estas condiciones, la unión específica (total menos no específico) del radioligando al receptor alcanzó el equilibrio en 50 min y fue estable hasta 180 min. La reacción se llevó a cabo de forma rutinaria durante 60 min a temperatura ambiente y se terminó por filtración rápida a través de filtros filtermate™ impresos (Wallac) de 96 pocillos (0,3% de polietilenimina) previamente humectados usando una cosechadora Tomtec® (Hamden, CT). Después de lavarse con un tampón frío, el filtro se secó durante 2 minutos en microondas, y la lámina de Meltilex Scintillator (Wallac) se fundió durante 2 min. La radioactividad se midió con Betaplate modelo 1205 (Wallac). Las Tablas A y B a continuación enumeran los compuestos representativos de la invención con datos de unión en los que los valores de K_i se clasifican como "A", "B", "C", "D" o "E". Los valores de K_i se clasifican como "A" para valores de K_i en el intervalo de 0,1 a 2,0 nM, "B" para los valores de K_i en el intervalo de 2,1-20 nM, "C" para los valores de K_i en el intervalo de 20,1-200 nM, "D" para los valores de K_i en el intervalo de 201-700 nM, y "E" para los valores de K_i en el intervalo de 701-2300 nM, La designación "NT" indica que el compuesto en la entrada no se probó en este ensayo de unión.

Tabla A

n.º	K_i (nM)
3	B
3T	C
3U	C
3V	D
3W	B
3X	B
3Y	A
3Z	A
3	B
3AB	B
3AC	B
3AD	B
3AE	B
3AF	B
3AG	B
4	B
4D	C
4E	A
4F	B
4G	B
5	A
5G	A
5N	C
5O	C
5P	D
5Q	C
SR	B
5S	B
6	A

n.º	K_i (nM)
26Q	C
26R	C
26S	A
26T	B
26U	B
26Y	A
26W	A
26X	C
26Y	A
26Z	A
26AA	A
26AB	A
28	B
29	B
30	B
30E	B
31	B
31C	B
32	B
33	C
34	D
35	C
36	E
37	C
38	C
38A	C
38B	C
39	B
40	B

ES 2 635 030 T3

6F	NT
6G	A
6H	B
7	B
7C	A
8	C
8G	C
9	B
10	B
10C	A
10D	B
10E	A
10F	B
11	C
11D	D
11E	D
11F	D
12	D
13	C
14	B
14C	C
14D	B
14E	C
14F	C
14G	A
14H	C
15A	B
15B	B
15C	A
15D	A
15E	A
15F	B
15G	B
15H	C
15i	D
15J	B
15K	B
15L	C
15M	C
15N	B
15o	B
15P	A
15Q	A
15R	A
15S	A
15T	A
15U	B
15V	A

41	B
42	B
44	B
44D	B
44E	B
44F	B
44G	C
44H	B
44i	A
44J	B
44K	A
44L	B
44M	B
44N	B
100	A
101	B
102	B
103	A
104	B
105	B
106	A
107	B
108	B
109	B
HO	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	C
116	B
117	B
118	B
119	B
X20	B
121	B
X22	B
123	B
124	B
125	B
X26	B
127	B
X28	B
X29	A
X30	A
131	B
X32	B
X33	B

15X	A
15Y	A
15Z	A
15AA	C
15AB	A
15AC	A
15AD	B
15AE	B
15AF	B
15AG	B
15AH	C
15Ai	A
15AJ	B
15AK	B
15AL	A
15AM	B
15AN	B
15Ao	A
15AP	B
15AQ	B
15AR	A
15AS	B
15AT	A
15AU	B
15AV	A
15AW	A
15AX	B
15AY	B
15AZ	B
15BA	A
15BB	B
15BC	B
15BD	B
15BE	B
15BF	B
15BG	B
15BH	B
15Bi	A
15BJ	B
15BK	A
15BL	C
15BM	B
15BN	B
15Bo	C
15BQ	B
15BR	A
15BS	B
15BT	A

134	A
135	B
136	B
X37	C
X38	B
X39	B
X4Ö	A
X4X	B
X42	B
X43	B
X44	C
145	B
X46	C
147	B
148	A
149	B
150	A
151	A
152	B
153	A
154	A
155	B
156	B
157	B
158	D
159	D
160	B
161	B
162	A
163	B
164	B
165	B
166	B
167	B
168	B
169	B
170	B
171	B
172	A
173	A
174	A
175	B
176	B
177	B
178	A
179	A
180	A
181	A

ES 2 635 030 T3

15BU	A
16	A
16F	A
16G	A
16H	A
16i	A
16J	B
16K	A
16L	B
16M	A
16N	A
16o	A
16P	A
16Q	A
16R	A
16S	A
16T	A
16U	A
16V	A
16W	A
16X	B
16Y	A
16Z	B
16AA	A
16AB	A
16AC	A
16AD	A
16AE	A
16AF	A
16AG	A
16AH	B
16Ai	A
16AJ	A
16AK	A
16AL	A
16AM	A
16AN	A
16Ao	A
16AP	A
16AQ	A
16AR	B
16AS	A
17	B
17D	A
17E	B
17F	A
17G	B
17H	B

182	B
183	B
184	A
185	B
186	A
187	B
188	A
189	A
190	A
191	A
192	B
193	B
194	C
195	C
196	C
197	D
198	B
199	B
200	B
201	A
202	A
203	B
204	B
205	B
206	B
207	B
208	B
209	B
210	B
11	B
212	B
213	C
214	A
215	B
216	C
217	A
218	A
219	A
220	A
221	A
222	B
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A
229	A

ES 2 635 030 T3

17i	B
17J	B
17K	A
17L	B
17M	B
17N	B
17o	A
17P	B
17O	B
17R	A
17S	B
17T	A
17U	B
17V	A
17W	A
17X	B
17Y	B
17Z	B
18	B
18D	B
18E	A
18F	B
18G	A
18H	B
19	B
19F	B
19G	B
19H	B
19i	B
19J	C
19K	B
20	C
20F	B

230	A
231	B
232	B
233	B
234	B
235	B
236	B
237	B
238	B
239	B
240	B
241	B
242	B
243	B
244	B
245	B
246	A
247	B
248	B
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A

20G	B
20H	B
21	A
21C	B
22	C
22D	C
23	C
24	B
24H	B
24i	B
25	D
26	A
26E	B

26F	B
26G	B
26H	B
26i	B
26J	A
26K	B
26L	B
26M	B
26N	A
26o	A
26P	B

Tabla B

n.º	Ki (nM)
256	A
257	B
258	B
259	D
260	B
261	B
262	B
263	B
264	B
265	B
266	B
267	B
268	B
269	D
270	D
271	D
272	C
273	C
274	B
275	C

n.º	Ki (nM)
414	A
415	A
416	B
417	B
418	C
419	A
420	A
421	A
422	B
423	B
424	B
425	A
426	A
427	B
428	C
429	A
430	B
431	B
432	A
433	B

n.º	Ki (nM)
572	C
573	B
574	B
575	A
576	B
577	A
578	A
579	B
580	A
581	A
582	A
583	A
584	B
585	A
586	B
587	A
588	B
589	C
590	B
591	B

ES 2 635 030 T3

276	B
277	B
278	C
279	C
280	E
281	C
282	D
283	D
284	B
285	B
286	C
287	C
288	C
289	C
290	B
291	B
292	C
293	B
294	B
295	B
296	B
297	B
298	B
299	B
300	B
301	B
302	B
303	B
304	B
305	B
306	C

434	A
435	A
436	C
437	C
438	B
439	B
440	A
441	B
442	A
443	B
444	C
445	B
446	B
447	A
448	A
449	B
450	B
451	B
452	B
453	B
454	B
455	B
456	B
457	A
458	B
459	B
460	B
461	B
462	B
463	B
464	C

592	B
593	A
594	D
595	A
596	A
597	B
598	B
599	A
600	A
601	B
602	A
603	B
604	A
605	A
606	B
607	A
608	B
609	A
610	A
611	B
612	A
613	C
614	B
615	B
616	C
617	A
618	A
619	A
620	A
621	A
622	B

307	C
308	B
309	B
310	B
311	B
312	B
313	B
314	B
315	B
316	B
317	B
318	B
319	B
320	B
321	B
322	B
323	B
324	B
325	C
326	B
327	C
328	B
329	B
330	B
331	B
332	B
333	B
334	B
335	B
336	C
337	C

465	B
466	B
467	B
468	B
469	D
470	C
471	B
472	C
473	B
474	B
475	B
476	C
477	B
478	C
479	C
480	B
481	C
482	B
483	B
484	B
485	B
486	B
487	C
488	B
489	B
490	B
491	A
492	B
493	B
494	B
495	B

623	B
624	A
625	B
626	B
627	A
628	A
629	A
630	B
631	A
632	A
633	A
634	B
635	A
636	A
637	B
638	D
639	C
640	B
641	B
642	B
643	A
644	B
645	B
646	B
647	C
648	B
649	C
650	C
651	C
652	B
653	D

338	B
339	C
340	B
341	B
342	B
343	B
344	B
345	B
346	B
347	C
348	B
349	C
350	C
351	B
352	B
353	B
354	C
355	B
356	C
357	B
358	B
359	B
360	C
361	B
362	B
363	B
364	B
365	B
366	B
367	B
368	C

496	B
497	B
498	B
499	B
500	B
501	C
502	C
503	C
504	B
505	B
506	A
507	A
508	B
509	C
510	C
511	B
512	A
513	A
514	B
515	B
516	B
517	B
518	B
519	B
520	B
521	C
522	B
523	B
524	B
525	C
526	D

654	C
655	B
656	B
657	C
658	C
659	C
660	C
661	B
662	C
663	B
664	B
665	B
666	B
667	B
668	C
669	B
670	B
671	C
672	C
673	C
674	B
675	B
676	B
677	B
678	B
679	B
680	B
681	B
682	C
683	B
684	B

ES 2 635 030 T3

369	B
370	D
371	B
372	B
373	B
374	A
375	A
376	B
377	B
378	C
379	B
380	B
381	A
382	A
383	A
384	A
385	B
386	A
387	B
388	B
389	A
390	A
391	B
392	B
393	B
394	B
395	B
396	B
397	B
398	B

527	B
528	C
529	C
530	C
531	B
532	B
533	B
534	B
535	B
536	B
537	B
538	B
539	B
540	B
541	B
542	B
543	C
544	C
545	D
546	C
547	C
548	D
549	B
550	B
551	B
552	B
553	B
554	B
555	B
556	B

685	C
686	C
687	B
688	C
689	B
690	B
691	B
692	B
693	B
694	B
695	B
696	B
697	B
698	B
699	B
700	C
701	B
702	B
703	D
704	B
705	D
706	D
707	B
708	D
709	B
710	C
711	B
712	C
713	B
714	C

399	B
400	B
401	C
402	B
403	A
404	B
405	B
406	B
407	B
408	A
409	C
410	C
411	C
412	A
413	A

557	B
558	B
559	A
560	A
561	A
562	A
563	A
564	B
565	A
566	B
567	A
568	B
569	A
570	B
571	B

715	B
716	B
717	B
718	B
719	B
720	B
721	B
722	B
723	C
724	D
725	D
726	D
727	B
728	B

Los compuestos representativos de la invención tenían los valores de K_i especificados entre paréntesis inmediatamente después del número de compuesto en el ensayo descrito anteriormente: **3** (3,2 nM), **5P** (265,6 nM), **6G** (0,5 nM), **11F** (222,9 nM), **15H** (152,4 nM), **15i** (282,9 nM), **15o** (16,7 nM), **15Ai** (1,9 nM), **15Ao** (1,0 mM), **15AR** (1,6 nM), **15AX** (3,0 nM), **15BL** (69,9 nM), **15BR** (0,1 nM), **16S** (0,7 nM), **16V** (2,7 nM), **16W** (0,4 nM), **16AG** (1,2 nM), **16Ao** (0,4 mM), **26o** (1,4 nM), **26Q** (96,7 nM), **36** (716,1), **39** (8,0 nM), **40** (5,7 nM), **41** (8,8 nM), **44H** (3,1 nM), **144** (117,9 nM), **146** (132,0 nM), **152** (2,9 nM), **159** (564,4 nM), **173** (1,6 nM), **180** (0,6 nM), **193** (14,6 nM), **197** (464,1 nM), **217** (1,2 mM), **231** (4,0 nM), **246** (1,9 nM), **251** (1,0 nM), **254** (1,2 nM), **255** (1,5 nM), **264** (15,4 nM), **292** (39,2 nM), **368** (21,4 nM), **438** (4,2 nM), **507** (1,3 nM), **526** (259,3 nM), **637** (4,2 nM), **657** (37,4 nM) y **709** (18,4 nM).

mediciones i[cAMP].

La capacidad de los compuestos para antagonizar la formación de AMPc puede ensayarse usando el ensayo basado en ELISA descrito en este ejemplo. Se hacen crecer células HEK-hCRTH₂ hasta una confluencia del 80-90 %. En el día del ensayo, las células se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se incubaron durante 2 min en tampón de disociación celular, se recogieron por centrifugación a 300 g durante 7 min a temperatura ambiente y se volvieron a suspender a $1,25 \times 10^6$ células ml^{-1} en solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 20 mM a pH 7,4 e IBMX (HBSS/HEPES/IBMX) 0,75 mM. El ensayo se realiza en un formato de 384 placas con 0,01 ml de HBSS/HEPES/IBMX por pocillo que contiene 12500 células y 70 a 75 nl del compuesto de ensayo y DK-PGD₂ a diversas concentraciones. Después de una preincubación de 0 a 10 min a las células con el compuesto de ensayo a 37 °C, 0,005 ml de 30 μM Forskolin diluido en HBSS 20 mM HEPES, se añadió a una concentración final de 10 μM para iniciar la reacción. Después de 10 a 60 min de incubación a temperatura ambiente o 37 °C, el contenido de cAMP se cuantificó usando el ensayo de quimioluminiscencia de cAMP XS + HitHunterthe (GE Healthcare 90-0075). El porcentaje de inhibición se calcula usando los controles Forskolin y EC85 DK-PGD₂.

Ensayo de β -Arrestina:

Las células CHO-K1 obtenidas de DiscoverX se transfectan establemente con CRTH₂ humano (medio de propagación: F-12, FBA al 10 %, 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ hygB y 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418). Las células se cultivan en un matraz de T175 cm^2 . Mientras que en fase logarítmica, las células se recogen mediante tratamiento con tripsina al 0,05 %. Las células trituradas se filtran y se sembraron 40 μl (10K células) por pocillo en una placa de fondo blanco transparente de 384 pocillos y se incubaron O/N. La placa celular se vacía por inversión y se seca. Cada pocillo se llena con 35 μl

de HBSS (con Ca^{++} y Mg^{++}) y se incuba durante 5 min. Los compuestos se añaden en volúmenes de 1 μl y la placa se agita suavemente durante 2 min, seguido de incubación a 37 °C durante 20 min. Todos los compuestos y controles se diluyen en tampón de ensayo HBSS (con Ca^{++} y Mg^{++}) con un intervalo de concentración final de 10^{-5} M a 3×10^{-11} M, curvas de respuesta de dosis de 11 puntos en incrementos de medio registro apropiados. % de DMSO final es $\leq 0,3$ %. Ensayo de agonista: Se añade 1 μl /pocillo de compuesto a la placa celular y se deja incubar a 37 °C durante 90 min. Ensayo de antagonista: Se añade 1 μl /pocillo de compuestos en la placa celular. Incubar 30 minutos a 37 °C. Estimular células con 1 μl /pocillo de PGD_2 [100 nM] final. Incubar la placa durante 60 minutos a 37 °C. La señal luminiscente resultante se detecta mediante el Kit Discoverx PathHunter Detection según las instrucciones del fabricante. Se añaden un total de 12 μl /pocillo a cada pocillo. La placa se cubre e incuba durante 60 min. Con agitación suave. La detección quimioluminiscente se realiza mediante un lector de placas SpectraMax.

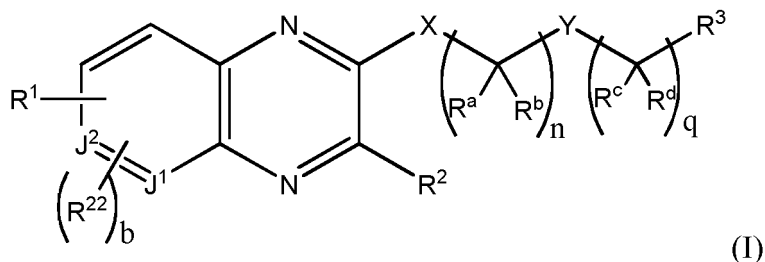
Ensayo de cambio de forma de eosinófilos en sangre entera humana:

Se recoge sangre en vacutainers que contienen EDTA. El antagonista se añade a la sangre y se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. Después se añaden DK-PGD₂ (13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D₂) a la sangre durante 4 min a 37 °C en un baño de agua corriente. Las células sanguíneas se fijan después en presencia de paraformaldehído frío al 0,25 % (v/v) preparado en DPBS al 75 % (v/v) sin Ca^{++} y Mg^{++} durante 1 min en hielo. 175 μl de sangre fija se transfieren a 870 μl de solución de lisis de NH_4Cl 155 mM fría y se incuban a 4 °C durante al menos 40 min. Después, la solución se centrifuga a 430 g durante 5 min y el sobrenadante se desecha. Las células centrifugadas se vuelven a suspender en sobrenadante residual y se añade azida sódica (concentración final del 1 %). Las muestras se analizan con un citómetro de flujo FACs Calibur (Becton Dickinson). Los datos brutos de la citometría de flujo se analizan con el programa informático Diva mediante el aislamiento de los eosinófilos de los neutrófilos basándose en su alta autofluorescencia y determinando el porcentaje de eosinófilos totales con un incremento del escurrimiento de luz directa. Se determina el cambio de forma máximo (100 %) y mínimo (0 %) en presencia de 10 μM de DK-PGD₂ y DPBS, respectivamente. Se realiza una curva de respuesta a la dosis con DK-PGD₂ con cada ensayo para determinar la CE_{50} para cada donante de sangre. Los compuestos se probaron en curvas de titulación de 11 dosis en presencia de DK-PGD₂ 50 nM para determinar un antagonista de CI_{50} .

Los compuestos de la presente invención son selectivos para el receptor CRTH_2 sobre el receptor DP. Los ensayos sobre el DP, así como otros receptores prostanoideos, se describen en el documento WO2003/06220.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

J^1 y J^2 son independientemente C(H), C(R^1), C(R^{22}), o N en donde se aplican las siguientes condiciones:

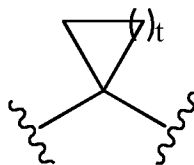
- (i) no más de uno de J^1 y J^2 es N,
- (ii) no más de uno de J^1 y J^2 es C(R^{22}); y
- (iii) solo un R^1 se sustituye en el anillo ilustrado que contiene J^1 y J^2 ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}),
 - (ii) -S(O)₂-N(R^{6a})(R^{6b}),
 - (iii) -C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
 - (iv) -N(H)-C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
 - (v) -C(O)-O-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}) y
 - (vi) -N(H)-S(O)₂-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c});
- R^{6a} y R^{6b} son independientemente:

- a. H,
 - b. alquilo C₁-C₆,
 - c. alquenilo C₃-C₆,
 - d. alquinilo C₃-C₆,
 - e. -O-(alquilo C₁-C₃),
 - f. -Q- R^{AH} , en donde R^{AH} es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R^8 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -O-(fluoroalquilo C₁-C₃), hidroxilo, fenilo y -CN;
- Q se selecciona entre el grupo que consiste en un

- (a) un enlace;
- (b) alquilenilo C₁-C₆, en donde dicho alquilenilo C₁-C₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 flúor, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, o fluoroalquilo C₁-C₃; y
- (c)



en donde t es 1, 2, 3 o 4;

g. -Q- R^{HC} en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O S S(O) y S(O)₂, en donde dicho heterociclilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno o de piridilo; o
- (ii) cicloalquilo C₃-C₇, en donde dicho cicloalquilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno o de piridilo;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , -O-(fluoroalquilo C_1-C_3), hidroxilo, -CN y -S(O)₂-(alquilo C_1-C_3), o en donde cuando dos restos R^{12} están sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R^{12} sustituidos geminalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman -C(O)-;

h. o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

(i) un heterociclilo de 4 a 9 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 o un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N;

(ii) un heterociclenilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclenilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo; y

(iii) un anillo aza o diazabicycloheterocicloalquilo de 6 a 8 miembros;

en donde R^{6H} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos R^9 , en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_3 , flúor, hidroxilo, -CN, -(alquilenos C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_3), o

R^9 es -Z- R^{CY} en donde

Z es

(i) un enlace,

(ii) -C(O)-,

(iii) -C(=N-OH)-,

(iv) -S(O)₂-,

(v) alquilenos C_1-C_3 , en donde dicho alquilenos C_1-C_3 de Z está opcionalmente sustituido con 1 a 2 flúor o alquilo C_1-C_3 ;

(vi) -O-;

(vii) -O-(alquilenos C_1-C_3)-; o

(viii) -C(O)-O-CH₂-

R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

(i) fenilo

(ii) heteroarilo mono o bicclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; o

(iii) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{CY} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R^{10} ; cada resto R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , -(alquilenos C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_3), -S(O)₂-(alquilo C_1-C_3), -C(O)-(alquilo C_1-C_3), -CN piridilo o ciclopropilo o, en donde cuando dos restos R^{10} están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-;

o, opcionalmente, en donde dos restos R^9 están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H} , los dos restos R^9 , junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC} , en donde R^{YC} es

(i) un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde dicho cicloalquilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo o piridilo; o

(ii) un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R^{11} ; cada resto R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , -(alquilenos C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_3), -S(O)₂-(alquilo C_1-C_3), -C(O)-(alquilo C_1-C_3), fenilo o piridilo, o, en donde cuando dos restos R^{11} están sustituidos geminalmente en el átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman -C(O)-; R^{7a} y R^{7b} son independientemente

a) H,

b) alquilo C_1-C_6 ,

c) R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman R^{PC} en donde R^{PC} es

(i) cicloalquilo C_3-C_7 , o

(ii) fenilo, en donde dicho fenilo de R^{PC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos

independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^{7c} es

a) H, o

b) está ausente, cuando R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos forman fenilo;

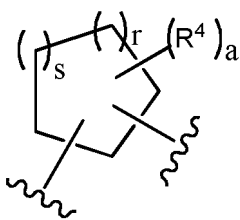
R^{22} es halo, alquilo C_1C_3 o fluoroalquilo C_1-C_3 ;

b es 0 o 1;

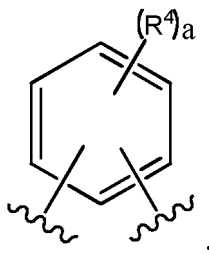
X es un enlace, -O-, -S-, S(O)-, -S(O)₂- o N(H);

Y se selecciona entre el grupo que consiste en

(i) un enlace, (ii)



(iii)



(iv) -O-, (v) -S-, (vi) -S(O)- y (vii) -S(O)₂-; en donde

a es 0, 1, 2, o 3;

r es 0, 1, o 2;

s es 0, 1, o 2;

cada vez que aparece R^4 es independientemente halo, alquilo C_1C_6 o fluoroalquilo C_1-C_6 ;

R^a , R^b , R^c y R^d son independientemente H, flúor, hidroxilo, alquilo C_1C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

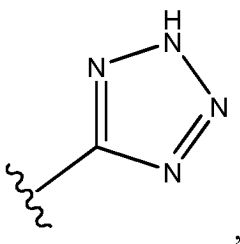
(i) fenilo;

(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;

(iii) heterociclenilo de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S; y

(iv) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^5 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, fluoroalquilo C_1-C_3 , alquilo C_1C_3 , alcoxi C_1C_3 , -CN, -OCF₃, -C(O)-(alquilo C_1-C_3) y -S(O)₂-(alquilo C_1-C_3); R^3 es -C(O)OH,



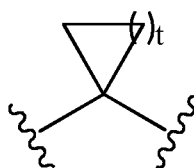
o -N(H)-SO₂-R^e, en donde R^e es alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁C₆ y fenilo;
 n es 1, 2, 3, 4, o 5; y
 q es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}),
 (ii) -S(O)₂-N(R^{6a})(R^{6b}),
 (iii) -C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
 (iv) -N(H)-C(O)-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}),
 (v) -C(O)-O-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c}) y
 (vi) -N(H)-S(O)₂-C(R^{7a})(R^{7b})(R^{7c});
 R^{6a} y R^{6b} son independientemente:

- a. H,
 b. alquilo C₁-C₆,
 c. alqueno C₃-C₆,
 d. alquino C₃-C₆,
 e. -O-(alquilo C₁-C₃),
 f. -Q-R^{AH}, en donde R^{AH} es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S,
 y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R⁸ seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁C₃, alcoxi C₁C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -O-(fluoroalquilo C₁-C₃), hidroxilo, fenilo y -CN;
 Q se selecciona entre el grupo que consiste en un

- (a) un enlace;
 (b) alquileo C₁-C₆, en donde dicho alquileo C₁-C₆ está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 flúor, alquilo C₁C₃, hidroxialquilo C₁-C₃ o fluoroalquilo C₁-C₃; y
 (c)



en donde t es 1, 2, 3 o 4;

- g. -Q-R^{HC}, en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O, en donde dicho heterociclilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno;
 o
 (ii) cicloalquilo C₅-C₇, en donde dicho cicloalquilo de R^{HC} está condensado opcionalmente con un anillo de benceno;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos de R¹² seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁C₃, alcoxi C₁C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, -O-(fluoroalquilo C₁-C₃), hidroxilo y -CN, o en donde cuando dos restos R¹² están sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R¹² sustituidos geminalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman -C(O)-;
 h. o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H}, en donde R^{6H} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (i) un heterociclilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo; y
 (ii) un heterociclenilo de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclenilo de R^{6H} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{6H} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos R^9 , en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1C_6 , flúor, hidroxilo, $-CN$, $-(alquileo\ C_1-C_3)-(alcoxi\ C_1-C_3)$, o R^9 es $-Z-R^{CY}$ en donde

Z es

- (i) un enlace,
 (ii) $-C(O)-$,
 (iii) $-C(=N-OH)-$,
 (iv) $-S(O)_2-$, o
 (v) alquileo C_1-C_3 , en donde dicho alquileo C_1-C_3 de Z está opcionalmente sustituido con 1 a 2 flúor o alquilo C_1-C_3 ;

R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo
 (ii) heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; o
 (iii) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{CY} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R^{10} ; cada resto R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, hidroxilo, alcoxi C_1C_3 , $-(alquileo\ C_1-C_3)-(alcoxi\ C_1-C_3)$, $-S(O)_2-(alquilo\ C_1-C_3)$, $-C(O)-(alquilo\ C_1-C_3)$, $-CN$ o piridilo, o, en donde cuando dos restos R^{10} están sustituidos geminalmente en un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman $-C(O)-$;

o, opcionalmente, en donde dos restos R^9 están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H} , los dos restos R^9 , junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC} , en donde R^{YC} es

- (i) un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, en donde dicho cicloalquilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo; o
 (ii) un heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de R^{YC} está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 restos R^{11} ; cada resto R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, hidroxilo, alcoxi C_1C_3 , $-(alquileo\ C_1-C_3)-(alcoxi\ C_1-C_3)$, $-S(O)_2-(alquilo\ C_1-C_3)$, $-C(O)-(alquilo\ C_1-C_3)$, fenilo o piridilo, o, en donde cuando dos restos R^{11} están sustituidos geminalmente en un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman $-C(O)-$;

R^{7a} y R^{7b} son independientemente

- a) H,
 b) alquilo C_1-C_6 ,
 c) R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos forman R^{PC} , en donde R^{PC} es

- (i) cicloalquilo C_3-C_7 , o
 (ii) fenilo, en donde dicho fenilo de R^{PC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 restos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^{7c} es

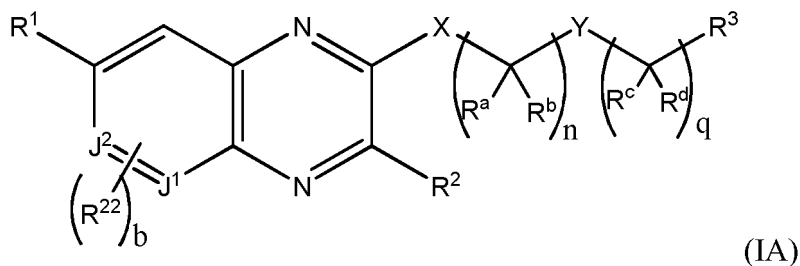
- a) H, o
 b) está ausente, cuando R^{7a} y R^{7b} junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos forman fenilo; y

X es un enlace, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;

J^1 , J^2 , Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^2 , R^3 , R^{22} , b, n y q son como se especifican en la reivindicación 1.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 está sustituido en la posición 6 o 7 del anillo bicíclico ilustrado de Fórmula (I).

4. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene la fórmula (IA)



5 en donde J^1 y J^2 son independientemente C(H) o C(R²²), o N en donde se aplican las siguientes condiciones:

- (i) no más de uno de J^1 y J^2 es N, y
- (ii) no más de uno de J^1 y J^2 es C(R²²).

10 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}), y
- (ii) -S(O)₂-N(R^{6a})(R^{6b}).

15 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- (i) R^{6a} es H y R^{6b} es -Q-R^{AH} o -Q-R^{HC}; o
- (ii) R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H}.

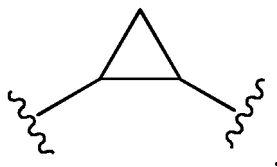
7. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b}).

25 8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H y R^{6b} es -Q-R^{AH} o -Q-R^{HC}.

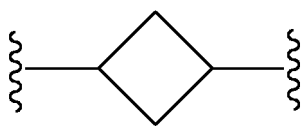
30 9. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H}.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y se selecciona entre el grupo que consiste en:

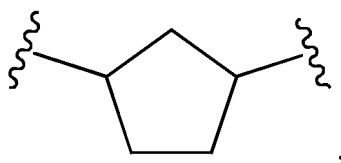
- (i) un enlace, (ii)



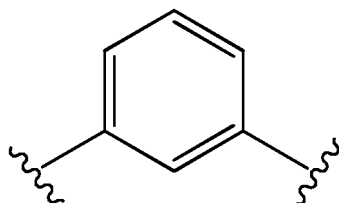
- (iii)



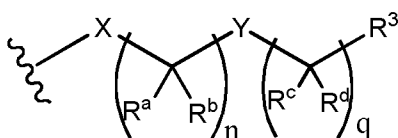
- (iv)



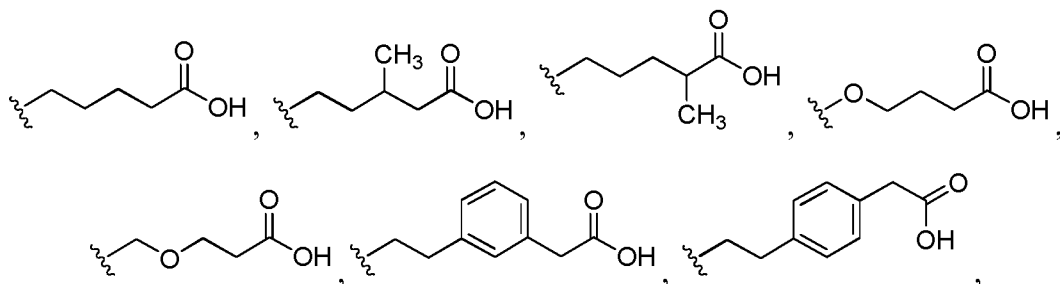
y (v)



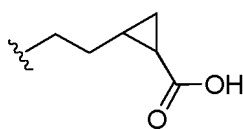
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo



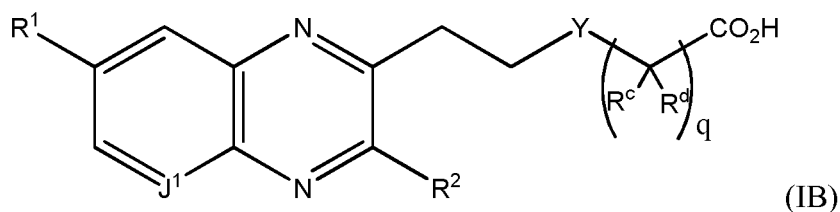
se selecciona entre el grupo que consiste en:



y



12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IB)



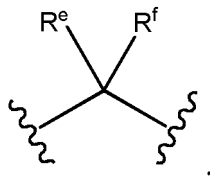
en donde

J^1 es C(H) o N;
 R^1 es $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$;

I) R^{6a} es H y R^{6b} es:

a) $-Q-R^{AH}$, en donde R^{AH} es fenilo o piridilo,
y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos de R^8 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , trifluorometilo, trifluorometoxi y $-CN$;
Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) un enlace;
(ii)



en donde R^e y R^f son independientemente H, alquilo C_1-C_3 , o trifluorometilo;
(iii) alquileno C_2-C_4 , en donde dicho alquileno C_2-C_6 está sin sustituir;

b) $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es

- (i) heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en N y O; o
(ii) cicloalquilo C_5-C_7 , en donde dicho cicloalquilo C_5-C_7 está condensado opcionalmente con un anillo de benceno;

y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3 , halo e hidroxilo, o en donde cuando dos restos R^{12} están sustituidos geminalmente en el mismo átomo de carbono, los dos restos R^{12} sustituidos geminalmente, junto con el átomo de carbono al que están unidos forman $-C(O)-$;

II) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- a) un heterociclilo de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo; y
b) un heterociclenilo de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno adicional, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{6H} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^9 , en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 , F, Cl, $-CN$ o R^9 es $-Z-R^{CY}$, en donde

Z es un enlace o $-CH_2-$;
 R^{CY} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) fenilo;
(ii) heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N; o
(iii) un heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene 2 átomos de N, en donde dicho heterociclilo de 5 a 6 miembros de R^{CY} está condensado con fenilo;

en donde R^{CY} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{10} ; cada resto R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo, alcoxi C_1-C_3 , $-(alquileno C_1-C_3)-(alcoxi C_1-C_3)$ o $-CN$, o, en donde dos restos R^{10} están sustituidos geminalmente con un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman $-C(O)-$;

o, opcionalmente, en donde dos restos R^9 están sustituidos geminalmente en un carbono de anillo común de R^{6H} , los dos restos R^9 , junto con el carbono del anillo en el que están sustituidos, forman R^{YC} , en donde R^{YC} es

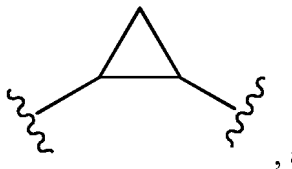
- (i) un cicloalquilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo de 5 a 6 miembros está condensado con fenilo; o
(ii) heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de N o 1 átomo de O, en donde dicho heterociclilo de 4 a 6 miembros está condensado opcionalmente con fenilo;

en donde R^{YC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 restos R^{11} ; cada resto R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_3 , $-C(O)-(alquilo C_1-C_3)$ o fenilo, o, en donde dos restos R^{11} están sustituidos geminalmente con un átomo de carbono común, junto con el átomo de carbono en el que están sustituidos, forman $-C(O)-$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en

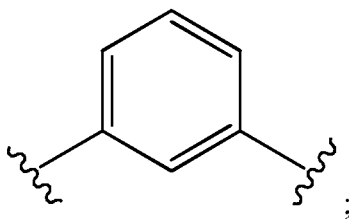
(i) un enlace, (ii)

5



y (iii)

10



R^c es H o metilo;

R^d es H;

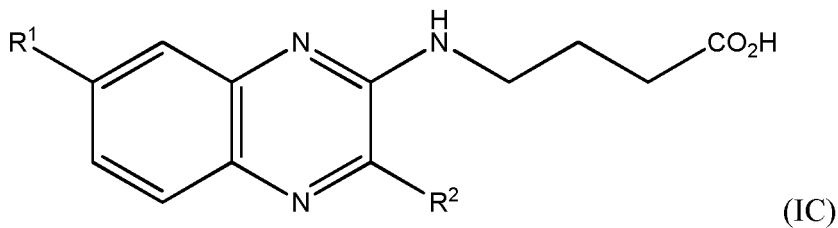
R^2 es fenilo, piridilo o tienilo;

15

en donde R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 grupos R^5 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxi C_1C_3 , -CN y -OCF₃; y q es 0, 1, o 2.

20

13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IC)



en donde

25

R^1 es -C(O)-N(R^{6a})(R^{6b});

I) R^{6a} es H y R^{6b} es:

30

a) -Q- R^{AH} , en donde R^{AH} es fenilo,

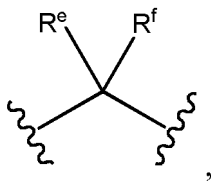
y en donde R^{AH} está sin sustituir o sustituido con un resto R^8 seleccionado entre el grupo que consiste en halo y -CN;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

35

(i) un enlace;

(ii)



40

en donde R^e es H, y R^f es H o metilo;

b) $-Q-R^{HC}$, en donde R^{HC} es cicloalquilo C_5-C_6 , en donde dicho cicloalquilo C_5-C_6 está condensado con un anillo de benceno; y en donde R^{HC} está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 restos R^{12} seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

II) o R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo; en donde R^{6H} está sustituido con $-Z-R^{CY}$, en donde

Z es un enlace; y

R^{CY} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 restos R^{10} seleccionados entre el grupo que consiste en halo y $-CN$;

R^{6H} está opcionalmente sustituido con 1 a 2 restos R^9 , en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 , halo o $-CN$, y

R^2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 grupos R^5 seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo C_1-C_3 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_3 , $-CN$ y $-OCF_3$.

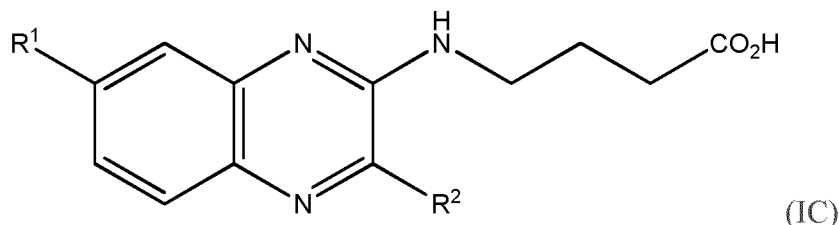
14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (14) ácido 5-(3-fenil-7-[[4-(trifluorometil)bencil]carbamoil]pirido[2,3-b]pirazin-2-il)pentanoico;
 (14D) ácido 5-{7-[[4-clorobencil]carbamoil]-3-fenilpirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico;
 (14G) ácido 5-{3-fenil-7-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]pirido[2,3-b]pirazin-2-il}pentanoico;
 (15A) ácido 5-(3-fenil-7-[[1R]-1-feniletil]carbamoil]quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15B) ácido 5-(3-fenil-7-[[1S]-1-feniletil]carbamoil]quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15C) ácido 5-(3-fenil-7-[[4-(trifluorometil)bencil]carbamoil]quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15D) ácido 5-(7-[[1R]-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15E) ácido 5-(7-[[1S]-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15K) ácido 5-(7-[[3-bencilpiperazin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15N) ácido 5-(7-[[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15P) ácido 5-(7-[[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15Q) ácido 5-(3-fenil-7-[[2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorofenil)etil]carbamoil]quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15R) ácido 5-(7-[[3-bencilpirrolidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15S) ácido 5-(7-[[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15T) ácido 5-{7-[[4-clorobencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15X) ácido 5-(7-[[1-metil-1-feniletil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15Z) ácido 5-{7-(bencilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AB) ácido 5-{7-[[2-fluorobencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AC) ácido 5-{7-[[3-fluorobencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AD) ácido 5-{7-[[4-fluorobencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AF) ácido 5-{3-fenil-7-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15Ai) ácido 5-{3-fenil-7-[[4-fenilpiperidin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AJ) ácido 5-{3-fenil-7-[[2-fenilpiperidin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AK) ácido 5-{3-fenil-7-[[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AL) ácido 5-{3-fenil-7-[[2-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AN) ácido 5-{3-fenil-7-[[4-fenilpiperazin-1-il]carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AO) ácido 5-{7-[bencil(metil)carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AP) ácido 5-{7-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AR) ácido 5-{3-fenil-7-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilcarbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AU) ácido 5-(7-[[1-(4-metoxifenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15AV) ácido 5-(3-fenil-7-[[4-(trifluorometoxi)bencil]carbamoil]quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15AW) ácido 5-{7-[[4-metilbencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15AX) ácido 5-(7-[[1R]-1-(4-clorofenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15AY) ácido 5-(7-[[1R]-1-(4-metilfenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15AZ) ácido 5-(7-[[4-etilbencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BA) ácido 5-{7-[[4-metoxibencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BB) ácido 5-{7-[[4-cianobencil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BC) ácido 5-(7-[[1S]-1-(4-metilfenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BD) ácido 5-{3-fenil-7-[[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]carbamoil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BF) ácido 5-{3-fenil-7-(piperidin-1-ilcarbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BH) ácido 5-(7-[[1-(2-fluorofenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BK) ácido 5-{7-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BM) ácido 5-(7-[[1S]-1-(4-clorofenil)etil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BN) ácido 5-(7-[[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BQ) ácido 5-(7-[[4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BR) ácido 5-(7-[[4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;

- (15BS) ácido 5-{3-fenil-7-[(4-pirazin-2-ilpiperidin-1-il)carbonil]quinoxalin-2-il}pentanoico;
 (15BT) ácido 5-(7-[[[4-cloropiridin-2-il]metil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (15BU) ácido 5-(7-[[[6-cloropiridin-2-il]metil]carbamoil]-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 5 (16) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16F) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-clorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16H) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16I) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16J) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16K) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 10 (16L) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(R)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16N) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(3(R)-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16P) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16R) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16S) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 15 (16T) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16U) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16V) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(R)-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16Y) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16AB) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 20 (16AC) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16AE) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16AG) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16AH) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(R)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (16AK) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 25 (16AQ) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-metilfenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (17) ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (17D) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-beta-metil-2-quinoxalinapentanoico;
 (17M) ácido 3-(4-clorofenil)-beta-metil-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (17S) ácido beta-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-
 30 quinoxalinapentanoico;
 (18) ácido alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (19) ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético
 (19G) ácido 3-[2-[3-(4-clorofenil)-7-[[[(1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinil]etil]bencenoacético;
 (20) ácido 2-[2-[3-fenil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinil]etil]ciclopropanocarboxílico;
 35 (24i) ácido 6-fluoro-3-fenil-7-[(3(S)-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26E) ácido 3-(3-fluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26J) ácido 3-(3-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26K) ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26L) ácido 3-(2-clorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 40 (26N) ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26O) ácido 3-(4-metoxifenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26P) ácido 3-(4-cianofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (26S) ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-(3-tienil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (26Y) ácido 3-(2,4-diclorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 45 (39) ácido (R)-5-(7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (40) ácido (R)-5-(7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (41) ácido (R)-5-(7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (44H) ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 (44i) ácido (R)-4-((3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 50 (100) ácido 7-[[[(4-clorofenil)metil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (102) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (103) ácido 7-[[[(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (104) ácido 7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (105) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 55 (106) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(3-fenil-1-pirrolidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (107) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (109) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-fluorofenil)metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (110) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (111) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 60 (112) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[[(4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (113) ácido 7-[[4-[2,3-dihidro-3-(2-metoxietil)-2-oxo-1H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidinil]carbonil]-3-fenil-2-
 quinoxalinapentanoico;
 (117) ácido 7-[[4-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-benzoimidazol-1-il)-1-piperidinil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (119) ácido 7-[[1,2-dihidro-1-metil-2-oxoespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il]carbonil]-3-fenil-2-
 65 quinoxalinapentanoico;
 (120) ácido 3-fenil-7-(espiro[benzofuran-3(2H),4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;

- (121) ácido 7-[(2,3-dihidroespiro[1H-indene-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (122) ácido 7-[(1,2-dihidro-1-metilespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (123) ácido 7-[(1-acetil-1,2-dihidroespiro[3H-indolo-3,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (124) ácido 7-[(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 5 (125) ácido 7-[(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (126) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]dec-8-il)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (127) ácido 5-(3-(4-fluorofenil)-7-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (128) ácido 7-[(4-ciano-4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (129) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(fenilmetil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 10 (130) ácido 7-[[[1(R)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (131) ácido 7-[[[1(S)-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (132) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(1(R)-feniletil)amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (135) ácido 7-[[4-(4-clorofenil)-1-piperidinil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 (136) ácido 7-[[4-(4-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]-3-(4-fluorofenil)-2-quinoxalinapentanoico;
 15 (142) ácido 3-fenil-7-[(3(S)-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (143) ácido 3-fenil-7-[(3(R)-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (145) ácido 5-(7-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 (147) ácido 7-[[[1(R)-(2-piridinil)etil]amino]carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (148) ácido 7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]-2-quinoxalinapentanoico;
 20 (162) ácido 3-(4-clorofenil)-alfa-metil-7-[(4-fenil-1-piperidinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (163) ácido 3-(4-clorofenil)-alfa-metil-7-[[[2,2,2-trifluoro-1(S)-feniletil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (164) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[(4-cianofenil)metil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico;
 (166) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(R)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico;
 (167) ácido 3-(4-clorofenil)-7-[[[1(S)-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-alfa-metil-2-quinoxalinapentanoico;
 25 (172) ácido 3-fenil-7-[(3-fenil-1-azetidil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (174) ácido 7-[[3-(4-cianofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (217) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[[1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (231) ácido 3-(4-fluorofenil)-7-[(4-fenil-1-piperazinil)carbonil]-2-quinoxalinapentanoico;
 (251) ácido 7-[[3-(3-fluorofenil)-1-azetidil]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 30 (254) ácido 7-[[[6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1(R)-naftalenil]amino]carbonil]-3-fenil-2-quinoxalinapentanoico;
 (256) ácido (R)-5-(3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (375) ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,4-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (412) ácido (R)-5-(3-(4-clorofenil)-7-((1-(3,5-difluorofenil)etil)carbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (426) ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-(4-clorofenil)azetidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 35 (457) ácido 5-(7-(((R)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)-2-metilpentanoico;
 (491) ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-(4-fluorofenil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (507) ácido (S)-5-(3-(4-clorofenil)-7-(croman-4-ilcarbamoil)quinoxalin-2-il)pentanoico;
 (512) ácido (R)-5-(7-(croman-4-ilcarbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)pentanoico;
 40 (585) ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolina-1,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico; y
 (628) ácido 5-(3-(4-clorofenil)-7-(4-(2,6-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)pentanoico.

15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (IC)



en donde

- 50 R^1 es $-C(O)-N(R^{6a})(R^{6b})$;
 R^{6a} y R^{6b} junto con el átomo de N al que están unidos forman R^{6H} , en donde R^{6H} es piperazinilo; en donde R^{6H} está sustituido con $-Z-R^{CY}$ en donde Z es un enlace y
 R^{CY} es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 a 2 restos R^{10} seleccionados entre el grupo que consiste en
 55 halo y $-CN$;
 R^{6H} está opcionalmente sustituido con 1 a 2 restos R^9 en donde cada resto R^9 es independientemente alquilo C_1 - C_3 , halo o $-CN$,
 R^2 es fenilo sin sustituir.

16. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 ácido (R)-4-((7-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((7-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido 4-((3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((7-((1-(4-cianofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
10 ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido (R)-4-((3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido 4-((7-(4-(4-clorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
 ácido 4-((7-(4-(4-clorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico;
15 ácido (R)-4-((3-fenil-7-(3-fenilpirrolidina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico; y
 ácido (R)-4-((7-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico.

17. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es ácido (R)-4-((7-((6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico.

18. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es ácido 4-((3-fenil-7-(4-fenilpiperazina-1-carbonil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico.

19. El compuesto de la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es ácido (R)-4-((7-((1-(4-cianofenil)etil)carbamoil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico.

20. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es ácido 4-((7-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-fenilquinoxalin-2-il)amino)butanoico.

21. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es ácido (R)-4-((3-fenil-7-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carbamoil)quinoxalin-2-il)amino)butanoico.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

24. Un compuesto para uso de la reivindicación 23 en donde la terapia es el tratamiento de asma, congestión, rinitis alérgica o EPOC.

25. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente terapéutico adicional.