

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 484**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/498	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 31/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2012 PCT/JP2012/079109**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13069765**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12847525 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2781517**

54 Título: **Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno**

30 Prioridad:

09.11.2011 JP 2011245388

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

26.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KANAI, TOSHIMI;
UCHIDA, KENJI;
HONMA, MASAKAZU y
FUKUDA, YUICHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 651 484 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitor sobre la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dichos compuestos y/o sus sales como ingrediente activo.

10

Antecedentes de la técnica

Las células cancerosas expresan excesivamente antígenos asociados a tumores. Se considera que el sistema inmunitario del huésped responde a los antígenos asociados al tumor y ejerce inmunidad celular para eliminar el tumor. Sin embargo, existen varios tipos de mecanismos de escape inmune en el microambiente tumoral o en todo el cuerpo, y cuando el huésped no logra eliminar el tumor, el tumor crece.

15

Recientemente se ha informado de que la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), que es una enzima metabolizadora del triptófano, inhibe la proliferación de las células T y las células NK y activa las células T reguladoras, causando así la depresión del sistema inmune del huésped. La expresión de IDO aumenta en los tejidos tumorales y se induce por estimulación con IFN- γ en células cancerosas y células dendríticas (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, n.º 5, págs. 1147-1154 (2007)). En un cuerpo humano, el 90 % del triptófano, que es el aminoácido esencial, se metaboliza en quinurenina y posteriormente en 3OH-quinurenina, ácido quinolínico y similares en la vía de la quinurenina, cuya etapa de iniciación implica IDO. La activación de IDO disminuye la concentración de triptófano y aumenta la concentración de quinurenina de manera local o sistémica, y los metabolitos del triptófano que incluyen quinurenina inducen la muerte de células T y células NK (por ejemplo, J. Exp. Med., vol. 196, n.º 4, págs. 447-457 (2002)). El metabolismo del triptófano también induce la conversión de las células T CD4 + CD25- en células T reguladoras (por ejemplo, Blood, vol. 109, n.º 7, págs. 2871-2877 (2007)). En el sobrenadante del cultivo de células dendríticas en el que la expresión de IDO es inducida por INF- γ , la concentración de triptófano disminuye y la concentración de quinurenina aumenta. Cuando las células T se cocultivan con tales células dendríticas, la proliferación de células T se suprime en comparación con el cocultivo con células dendríticas no estimuladas (por ejemplo, J. Exp. Med., vol. 196, n.º 4, págs. 447-457 (2002)).

20

25

30

35

Como se ha descrito anteriormente, en el entorno tumoral con una expresión aumentada de IDO, una concentración de quinurenina incrementada inducida por el metabolismo de triptófano suprime las células efectoras antitumorales, que se considera uno de los mecanismos de escape inmunitario en tumores (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, n.º 5, págs. 1147-1154 (2007)).

40

45

50

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

55

El 1-metiltriptófano (1-MT), que es un derivado de triptófano, antagoniza el triptófano, inhibiendo de este modo la producción de quinurenina (por ejemplo, Cancer Res., vol. 67, n.º 2, págs. 792-800 (2007)). El 1-MT cancela la supresión de la proliferación de células T en presencia de células cancerosas que expresan IDO o células dendríticas que expresan IDO (por ejemplo, Cancer Res., vol. 67, n.º 2, págs. 792-800 (2007)). Además, el 1-MT induce el rechazo restringido del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en ratones gestantes alogénicos (por ejemplo, Nat. Immunol., vol. 2, n.º 1, págs. 64-68 (2001)). Estos resultados sugieren que la inhibición de IDO suprime la producción de quinurenina e induce inmunidad.

60

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

65

Además, se sabe que los compuestos que muestran un efecto inhibitor sobre la producción de quinurenina y/o IDO exhiben un efecto inmunoestimulante (por ejemplo, Nat. Immunol., vol. 2, págs. 64-68 (2001)).

Por otra parte, se ha notificado que la expresión deIDO en PBMC se correlaciona con la carga viral en pacientes positivos para el VIH (por ejemplo, Blood, vol. 109, págs. 3351-3359 (2007)). También se ha informado que los pacientes con hepatitis C crónica tienen un nivel elevado de ARNm deIDO en el hígado y un aumento de la relación de quinurenina/triptófano sérico (por ejemplo, J Virol., vol. 81, n.º 7, págs. 3662-3666 (2007)).

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

10 Como se ha descrito anteriormente, los inhibidores deIDO y/o inhibidores de producción de quinurenina se consideran agentes preventivos o terapéuticos prometedores para enfermedades asociadas con la producción de quinurenina, tales como cánceres, SIDA, demencia asociada al SIDA, enfermedad de Alzheimer, depresión, infecciones y enfermedades inmunes.

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

20 Los compuestos conocidos como agente terapéutico para enfermedades en las que están implicadas las quimiocinas son derivados de N-pirazinil-2-tiofenosulfonamida (véase la bibliografía de patentes 2), derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida (véase la bibliografía de patentes 3), derivados de N-(2-quinoxalinil) bencenosulfonamida (véase la bibliografía de patentes 4), y similares. Los compuestos conocidos como antagonistas del receptor de quimiocinas son derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida, derivados de
25 N-(2-quinoxalinil)bencenosulfonamida (véase la bibliografía de patente 5 y 6), derivados de piridopirazin-2-on-3-ilmetanosulfonamida (véase la bibliografía de patente 7), y similares. Los compuestos conocidos como moduladores funcionales del timo y la quimiocina regulada por activación (TARC: ligando 17 de quimiocina CC (CCL17)) y/o quimiocina derivada de macrófagos (MDC: ligando 22 de quimiocina CC (CCL22)) son derivados de N-pirazinilbencenosulfonamida, derivados de N-(2-piridopirazinil)bencenosulfonamida (véase la bibliografía de
30 patentes 8) y similares.

Se conocen derivados de N-(2-quinoxalinil)bencenosulfonamida que tienen una actividad inhibitoria sobre la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) (véanse las Bibliografías de Patente 9 y 10) y similares.

35 Asimismo, se conoce un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibitorio sobre la producción de quinurenina (véase la bibliografía de patentes 11).

Además, se conocen derivados de quinoxalina 2,3-disustituidos que tienen actividad agonista de GLP-1 (véase la bibliografía de patentes 12).

40 **Bibliografía de la técnica anterior**

Bibliografía de patente

45 Bibliografía de patente 1: documento JP 9-510987 T
Bibliografía de patente 2: documento WO 03/051870
Bibliografía de patente 3: documento WO 03/059893
Bibliografía de patente 4: documento WO 05/021513
Bibliografía de patente 5: documento WO 04/007472
50 Bibliografía de patente 6: documento WO 05/023771
Bibliografía de patente 7: documento WO 97/032858
Bibliografía de patente 8: documento JP 2006-137723 A
Bibliografía de patente 9: documento WO 07/044729
Bibliografía de patente 10: documento WO 07/023186
55 Bibliografía de patente 11: documento WO 2010/053182
Bibliografía de patente 12: documento WO 2000/042026

Bibliografía no de patente

60 Bibliografía no de patente 1: Journal of Medicinal Chemistry, 1997, vol. 40, pág. 996

Sumario de la invención

PROBLEMAS A RESOLVER CON LA INVENCION

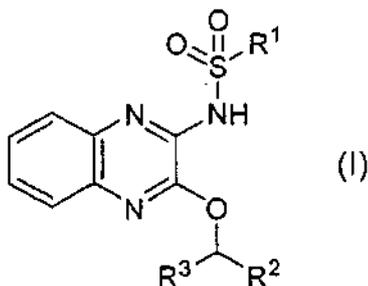
65 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un

efecto inhibitor sobre la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dichos compuestos y/o sus sales como ingrediente activo.

5 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

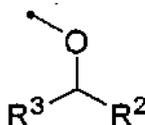
La presente invención se refiere a los siguientes (1) a (5).

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

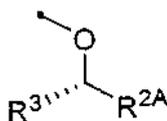


en la que

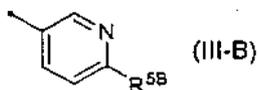
15 R^1 representa alquilo C_{1-10} lineal o ramificado que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-10} lineal o ramificado, y el resto representado por



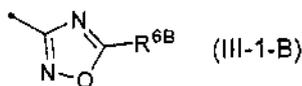
20 en la fórmula (I) representa



25 en la que R^{2A} representa la fórmula (III-B):



30 en la que R^{5B} representa oxazol-5-ilo o fórmula (III-1-B):



35 donde R^{6B} representa alquilo o cicloalquilo C_{1-10} lineal o ramificado, y R^3 representa alquilo C_{1-10} lineal o ramificado sustituido con átomo (s) de flúor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el

punto 1, en el que R³ representa trifluorometilo.

(3) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según el punto 1, en el que el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del siguiente grupo compuesto:

(R)

-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 28),

(R) -2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il) piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 30), y

(R) -N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxietanosulfonamida (compuesto 37).

(4) Un medicamento que comprende, como principio activo, el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno descrito en cualquiera de los puntos 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno descrito en cualquiera de los puntos 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de cánceres (tumores), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibidor sobre la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dichos compuestos y/o sus sales como ingrediente activo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la estructura molecular del compuesto 312 (documento WO 2010/053182) en un cristal. Los átomos que no son de hidrógeno se dibujan como elipsoides de probabilidad al 50 % y los átomos de hidrógeno se dibujan como esferas de radios arbitrarios.

La Figura 2 muestra la estructura molecular del compuesto 313 (documento WO 2010/053182) en un cristal. Los átomos que no son de hidrógeno se dibujan como elipsoides de probabilidad al 50 % y los átomos de hidrógeno se dibujan como esferas de radios arbitrarios.

MODOS PARA REALIZAR LA INVENCION

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

En la definición de cada grupo está la fórmula (I);

(i) Los ejemplos del alquilo inferior y restos alquilo inferior del alcanofilo inferior y el alcoxi inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, más específicamente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

(ii) Los ejemplos de alquilo inferior sustituido con átomo (s) de flúor incluyen un alquilo inferior sustituido con uno hasta el número máximo posible de átomos de flúor, más específicamente, difluorometilo, trifluorometilo, (1-fluoro-1-metil)etilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, y similares.

(iii) Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, más específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo.

(iv) Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico aromático bicíclico o tricíclico en el que los anillos de 3 a 8 miembros están fusionados y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico aromático tricíclico condensado en el que los anillos de 3 a 8 miembros están condensados y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; más específicamente, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridil-1-óxido, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y similares.

(v) Los sustituyentes del grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido, el piridilo opcionalmente sustituido, el tetrazolilo opcionalmente sustituido, el pirazinilo opcionalmente sustituido, el pirimidinilo opcionalmente sustituido y el tiazolilo opcionalmente sustituido pueden ser iguales o diferentes y pueden ser uno

- 5 hasta el número máximo posible de, preferiblemente, por ejemplo, 1 o 2, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, sulfanilo, nitro, ciano, carboxi, carbamoilo, alquilo C₁₋₁₀, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, alcoxi C₁₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₈, ariloxi C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, C₇₋₁₅, aroilo C₇₋₁₅, alquilsulfanilo C₁₋₁₀, -NR^{X1}R^{Y1} (donde R^{X1} y R^{Y1} pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₄, un grupo heterocíclico aromático, aralquilo C₇₋₁₆, alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀ o aralquilo carbonilo C₇₋₁₆), alcanilo C₂₋₁₁, aroilo C₇₋₁₅, alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₄, alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀.
- 10 En los grupos ilustrados en el punto (v) anterior;
- 15 Ejemplos del alquilo C₁₋₁₀ y los restos alquilo inferior C₁₋₁₀ del alcoxi C₁₋₁₀, el alcanilo C₂₋₁₁, el alquilsulfanilo C₁₋₁₀, el alcanilo C₂₋₁₁, el alcoxycarbonilo C₁₋₁₀, el alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ y el dialquilcarbamoilo C₁₋₁₀ incluyen los grupos enumerados para el alquilo inferior (i) anterior. Los dos restos alquilo inferior del di-alquilcarbamoilo C₁₋₁₀ pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- Los ejemplos del cicloalquilo C₃₋₈ y el resto cicloalquilo del cicloalcoxi C₃₋₈ incluyen los grupos enumerados para el cicloalquilo (iii) anterior.
- 20 Ejemplos del arilo C₆₋₁₄ y los restos arilo (vi) del ariloxi C₆₋₁₄, aroilo C₇₋₁₅, aroilo C₇₋₁₅ y el ariloxycarbonilo C₆₋₁₄ incluyen arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, más específicamente, fenilo, naftilo, azuleno, antrilo y similares.
- 25 Ejemplos de los restos arilo del aralquilo C₇₋₁₆, el aralquilo C₇₋₁₆ y el aralquilo carbonilo C₇₋₁₆ incluyen el grupo enumerado para los restos arilo anteriores (vi), y los ejemplos de los restos alquilo incluyen alquilo C₁₋₁₀, más específicamente, un grupo formado mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de los grupos enumerados para el alquilo inferior (i) anterior.
- El halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.
- 30 Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico alifático bicíclico o tricíclico en el que los anillos de 3 a 8 miembros están condensados y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; más específicamente, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisindolilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahydroquinaxolinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo y similares.
- 35 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen los grupos enumerados para el grupo heterocíclico aromático anterior (iv).
- 40 Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, una sal de adición de aminoácido y similares. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como hidroclouros, sulfatos y fosfatos; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, trifluoroacetatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos y lactatos; y similares. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de aluminio; sales de cinc; y similares. Los ejemplos de sales de amonio incluyen sales de amonio, tetrametilamonio y similares. Los ejemplos de sales de adición de amina orgánica incluyen sales de adición de morfolina, piperidina y similares. Los ejemplos de sales de adición de aminoácido incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.
- 45 Cuando uno o más de los compuestos (I) de la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables se añaden (1) a células y similares, en un sistema in vitro o (2) se administran a un organismo vivo tal como mamíferos, la producción de quinurenina en el sistema in vitro o el cuerpo vivo se inhibe en comparación con el caso en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo no se administra. Es decir, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto inhibitorio sobre la producción de quinurenina y, en consecuencia, tiene un efecto inhibitorio sobre el aumento en el nivel de quinurenina. El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibitorio sobre la producción de quinurenina y, por lo tanto, es útil para, por ejemplo, la prevención o el tratamiento de una enfermedad en la que está implicado IDO y/o quinurenina. El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es especialmente adecuado como ingrediente activo de un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad asociada con la producción de quinurenina, por ejemplo, una enfermedad en la que se aumenta el nivel local o sistémico de quinurenina y también es
- 50
- 55
- 60
- 65

adecuado como ingrediente activo de un inhibidor de producción de quinurenina. En particular, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es adecuado como ingrediente activo de un agente preventivo o terapéutico para enfermedades tales como cánceres (tumores), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas e infecciones.

5 El término "tratamiento" se refiere a aliviar o curar una afección o una enfermedad y/o su síntoma acompañante y a aliviar la misma. El término "prevención" se refiere a retrasar o prevenir el desarrollo de una afección o una enfermedad y su síntoma acompañante, o para reducir el riesgo del sujeto de desarrollar una afección o una enfermedad.

10 Los ejemplos de la enfermedad asociada con la producción deIDO y/o quinurenina incluyen cánceres (tumores), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativa, infecciones y similares.

Ejemplos de cánceres (tumores) incluyen tumor hematopoyético, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer hepático, cáncer de las vías biliares, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, melanoma, tumor cerebral y similares. Entre estos, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es adecuado para la prevención o tratamiento de cáncer gástrico, cáncer de mama y similares.

20 Los ejemplos de enfermedades inmunitarias incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), asma bronquial, alergia al polen, rinitis alérgica, dermatitis atópica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de injerto contra huésped y similares.

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

Los ejemplos de las infecciones incluyen infección viral, infección bacteriana, infección fúngica, infección por clamidia, rickettsiosis y similares.

30 El compuesto (I) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es especialmente adecuado como ingrediente activo para un agente preventivo o terapéutico para cánceres (tumores) y similares.

A continuación, los métodos de producción del compuesto (I) se explican a continuación.

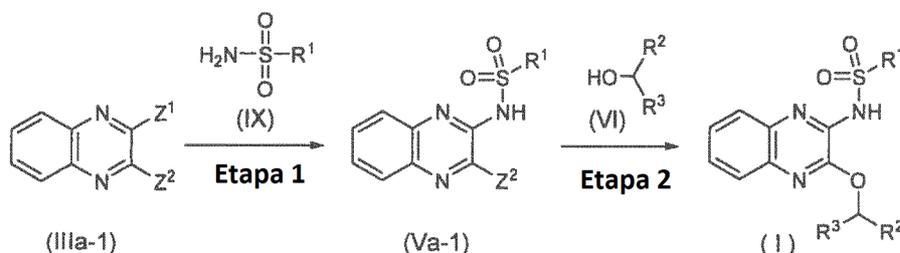
35 En los métodos de producción descritos más adelante, en los casos en que un grupo definido cambia bajo las condiciones en que se realizan los métodos o no es adecuado para llevar a cabo los métodos, la introducción y eliminación de un grupo protector, habitualmente utilizado en química orgánica sintética, y similares se pueden realizar (por ejemplo, de acuerdo con un método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)) para producir un compuesto deseado. Si es necesario, el orden de las etapas de reacción, como la introducción de un sustituyente, también se puede cambiar.

El compuesto (I) se puede producir según, por ejemplo, los siguientes métodos de producción 1 a 5.

Método de producción 1

45

[Fórmula química 14]



50 (en a que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente, y Z¹ y Z² pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi).

Etapa 1

55 El compuesto (Va-1) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (IIIa-1) con de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente, del compuesto (IX) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la

reacción en presencia de 1 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, de una base adecuada a una temperatura entre -10 °C y 200 °C, preferentemente de entre 30 °C y 180 °C, durante de 5 minutos a 72 horas.

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

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

El compuesto (IIIa-1) se puede obtener como, por ejemplo, un producto comercial, o según métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en el documento WO 2003/059893, Journal of Medicinal Chemistry, vol. 24, pág. 93-101 (1981), y similares).

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

Etapa 2

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

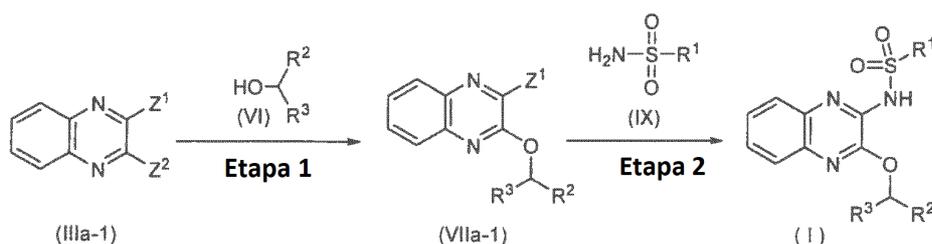
Los ejemplos del disolvente inerte para la reacción incluyen THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, NMP, piridina, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo y similares, y estos se pueden usar solos o como una mezcla de los mismos. Entre estos, se prefiere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

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

El compuesto (VI) se puede obtener de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, Journal of the American Chemical Society, vol. 111, pág. 393 (1989), y similares), o como un producto comercial.

Método de producción 2

[Fórmula química 15]



(en a que R¹, R², R³, Z¹ y Z² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

Etapa 1

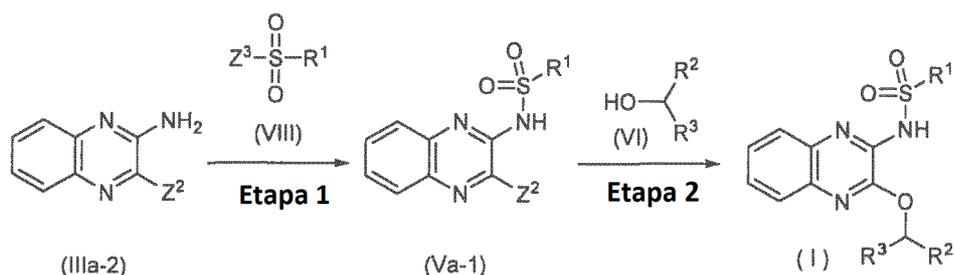
El compuesto (VIIa-1) puede producirse de la misma manera que en la etapa 2 del Método de Producción 1, usando el compuesto (IIIa-1).

Etapa 2

El compuesto (I) puede producirse de la misma manera que en la etapa 1 del Método de Producción 1, usando el compuesto (IIIa-1).

Método de producción 3

[Fórmula química 16]



(en a que R^1 , R^2 , Z^3 y Z^2 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente, y Z^3 representa un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.)

Etapa 1

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

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

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

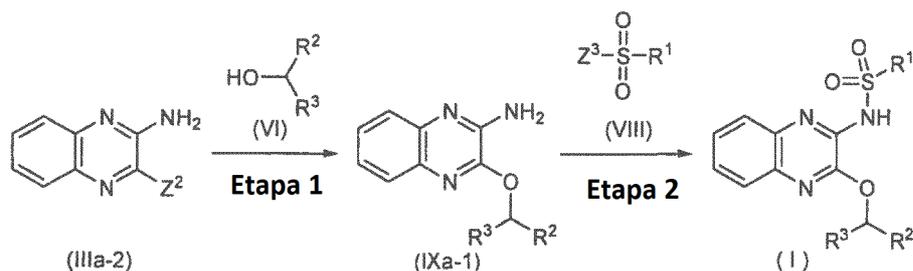
El compuesto (IIIa-2) se puede obtener, por ejemplo, como producto comercial, o según métodos conocidos (por ejemplo, el método descrito en el documento US 3898216, el documento WO 2010124826 y similares).

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

Etapa 2

El compuesto (I) puede producirse de la misma manera que en la etapa 2 del Método de Producción 1, usando el compuesto (Va-1).

Método de producción 4



(en a que R^1 , R^2 , R^3 , Z^2 y Z^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

5 Etapa 1

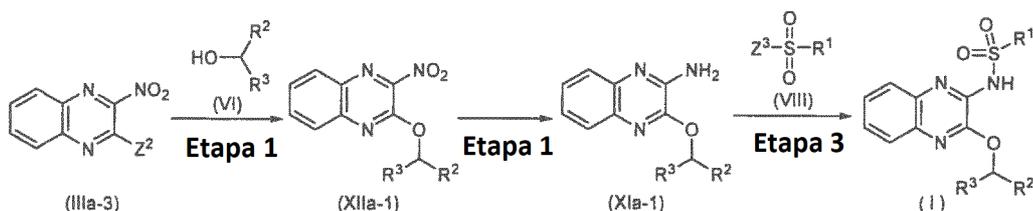
El compuesto (IXa-1) puede producirse de la misma manera que en la etapa 2 del Método de Producción 1, usando el compuesto (IIIa-2).

10 Etapa 2

El compuesto (I) puede producirse de la misma manera que en la etapa 1 del Método de Producción 3, usando el compuesto (IXa-1).

15 Método de producción 5

[Fórmula química 18]



(en a que R^1 , R^2 , R^3 , Z^2 y Z^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente).

20 Etapa 1

El compuesto (XIIa-1) puede producirse de la misma manera que en la etapa 2 del Método de Producción 1, usando el compuesto (IIIa-3).

25 Etapa 2

El compuesto (XIa-1) puede producirse tratando el compuesto (XIIa-1) con 10 a 100 % en peso de un agente reductor en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y $200\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente entre la temperatura ambiente y $80\text{ }^\circ\text{C}$, durante de 5 minutos a 72 horas.

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

Los ejemplos del agente reductor incluyen dicloruro de hierro (0), estaño (0), estaño (II), dihidrato de dicloruro de estaño (II), cinc, hidrosulfito de sodio o similares. Entre estos, son preferentes hierro (0) o similares.

40 Etapa 3

El compuesto (I) puede producirse de la misma manera que en la etapa 1 del Método de Producción 3, usando el compuesto (XIa-1).

45 Entre los compuestos (I), puede obtenerse un enantiómero del compuesto (I) que tiene un centro quiral en el C (átomo de carbono) de $-\text{CH}(\text{R}^2)$ (R^3) sometiendo los compuestos (I) obtenidos por los métodos de producción 1 a 5 a cromatografía usando una columna ópticamente activa o someténdolas a resolución óptica usando reacción

enzimática. Como alternativa, el enantiómero puede obtenerse convirtiendo un compuesto racémico (I) en los diastereómeros o sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un agente de resolución óptica, aislando un diastereómero deseado por cristalización, diversos tipos de cromatografía o similares, y, finalmente, realizando desprotección, desalinización o similar. Además, de forma alternativa, el enantiómero de los compuestos (I) puede obtenerse sometiendo el compuesto (VIIa-1) obtenido por el Método de Producción 2, el compuesto (IXa-1) obtenido mediante el método de Producción 4 o el compuesto (XIIa-1) o el compuesto (XIa -1) obtenido mediante el método de producción 5 a cromatografía usando una columna ópticamente activa o sometiendo a resolución óptica usando reacción enzimática para producir el enantiómero correspondiente y, después, sometiendo el enantiómero resultante a la siguiente etapa cada método de producción.

Además, de forma alternativa, el enantiómero se puede obtener usando un enantiómero del compuesto (VI) en los Métodos de Producción 1 a 5. El enantiómero del compuesto (VI) se puede obtener como un producto comercial o de acuerdo con métodos conocidos (por ejemplo, documento WO 98/42643 y similares).

El aislamiento y la purificación de los compuestos intermedios y los compuestos deseados en cada Método de producción se pueden realizar mediante una combinación apropiada de métodos generalmente empleados en la síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavados, secado, concentración, cristalización, diversos tipos de cromatografía y similares. Los compuestos intermedios pueden someterse a la reacción posterior sin ninguna purificación particular.

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

Cuando se desee, se puede obtener una sal del compuesto (I) de la siguiente manera. Cuando el compuesto (I) se obtiene en forma de una sal, la sal puede purificarse directamente. Cuando se obtiene el compuesto (I) en la forma libre, el compuesto puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, transformarse en una sal mediante la adición de un ácido o una base, o similar, y aislarse y purificarse.

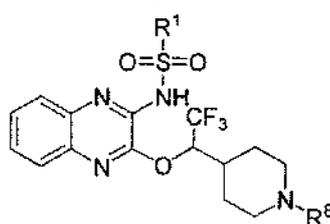
El compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden existir en forma de aductos con agua o cualquiera de varios disolventes en algunos casos, y estos aductos también se incluyen en la presente invención.

Ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención se muestran en las tablas 1 a 4. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos compuestos.

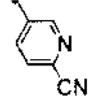
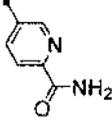
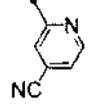
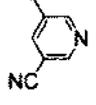
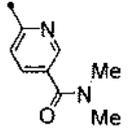
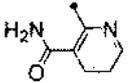
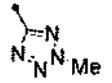
En las siguientes Tablas, Me representa metilo.

Los Compuestos 1 a 22, 24, 26, 29 y 31 a 36 son compuestos de referencia.
[Tabla 1]

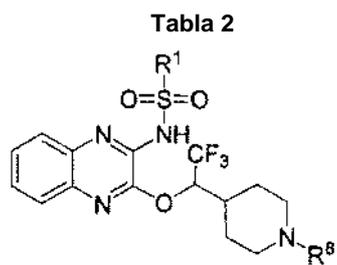
Tabla 1

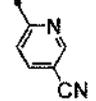


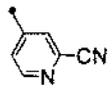
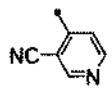
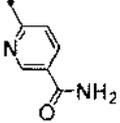
Ejemplo	Compuesto	R ¹	R ⁸
1	1		
2	2		
3	3		

4	4		
5	5		
6	6		
7	7		
8	8		
9	9		
10	10		
11	11		

[Tabla 2]

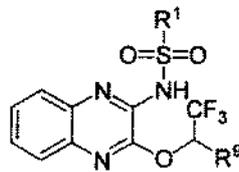


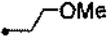
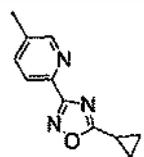
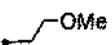
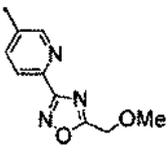
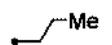
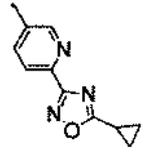
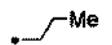
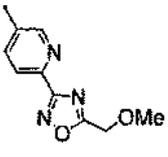
Ejemplo	Compuesto	R ¹	R ⁸
12	12		
13	13		
14	14		
15	15		

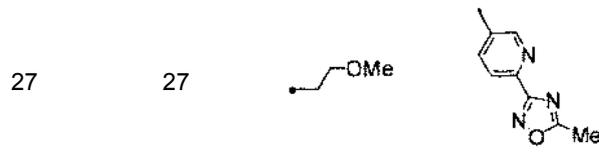
16	16		
17	17		
18	18		
19	19		
20	20		
21	21		
22	22		

[Tabla 3]

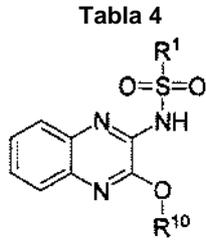
Tabla 3



Ejemplo	Compuesto	R ¹	R ⁹
23	23		
24	24		
25	25		
26	26		



[Tabla 4]



5

Ejemplo	Compuesto	R ¹	R ¹⁰	R ⁹
28	28			
	29			
29	30			
	31			
30	32			
	33			
31	34			
	35			
32	36			
	37			

A continuación, los efectos farmacológicos del compuesto (I) se explican mediante el Ejemplo de prueba 1.

Ejemplo de prueba 1: Actividad inhibidora en la producción de quinurenina

10 Este ensayo se realizó mediante una modificación del método descrito en J. Biol. Chem., vol. 263, pp. 2041-2048 (1988). Para el cultivo de la línea celular de cáncer gástrico humano KATO-III, se usó RPMI 1640 (GIBCO, 11875) suplementado con 10 % en volumen de FBS (GIBCO, 10091-148, lote 665285). Se diluyó un μ l de una sustancia de ensayo en una solución de DMSO con 199 μ l del medio de cultivo y se colocó en los pocillos de una placa de 384

pocillos (10 µl/pocillo). A continuación, se añadió IFN-γ (Sigma, I-3265) a un medio de cultivo nuevo a una concentración de 31,25 ng/ml y las células KATO-III se suspendieron a 50.000 células/ml en el medio de cultivo. Se añadieron cuarenta µl de la suspensión a cada pocillo (2.000 células/pocillo) y se cultivaron con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 96 horas. La concentración final de DMSO se limitó a 0,1 % en volumen o menos, por lo que el DMSO en sí mismo puede no afectar la concentración de quinurenina medida en este ensayo. Después del cultivo, se añadieron 10 µl de una solución acuosa de ácido tricloroacético al 30 % p/v a cada pocillo, y la incubación se realizó a 65 °C durante 30 minutos. La placa se centrifugó a 2.500 x g durante 5 minutos y 15 µl del sobrenadante en cada pocillo se transfirieron a otra placa de 384 pocillos. Al sobrenadante transferido se añadieron 15 µl de una solución al 2 % p/v de p-dimetilaminobenzaldehído en ácido acético, la incubación se realizó a 65 °C durante 20 minutos y la absorbancia se midió a 480 nm.

[Fórmula 1]

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{Control} - \text{Muestra})}{(\text{Control} - \text{Blanco})} \times 100 \quad (\text{fórmula A1})$$

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

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

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

25 El % de inhibición de cada compuesto de ensayo se calculó mediante la fórmula A1. Como resultado, por ejemplo, los compuestos 1 a 21, 23 a 28, 30, 32, 34, 36 y 37 a una concentración de 10 µmol/l mostraron el % de inhibición de 80 % o más.

Es decir, los resultados revelaron que los compuestos (I) de la presente invención tienen una actividad inhibidora sobre la producción de quinurenina.

30 En este ensayo, la expresión deIDO en células KATO-III se induce mediante tratamiento con IFN-γ y se cuantifica quinurenina en el medio de cultivo. Se sabe que la concentración de quinurenina en un medio de cultivo aumenta en proporción a la actividad enzimática de IDO intracelular (por ejemplo, J. Biol. Chem., vol. 263, págs. 2041-2048 (1988)). Los compuestos de la presente invención mostraron un efecto inhibidor sobre la producción de quinurenina. Se sabe que la producción de quinurenina está inhibida por inhibidores de IDO (por ejemplo, J. Clin. Invest., vol. 117, n.º 5, pág. 1147-1154 (1988)), y, por lo tanto, se especula que los compuestos (I) también tienen un efecto inhibidor sobre IDO.

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

A continuación, la capacidad de los compuestos (I) para inducir el citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) se explica mediante el Ejemplo de prueba 2.

50 Ejemplo de prueba 2: Método experimental para la inducción de CYP3A4 usando células HepaRG (marca registrada)

La actividad inductora de CYP3A4 se evaluó usando células HepaRG (Biopredic international). Las células HepaRG se suspendieron en un medio a una concentración de 0,72 x 10⁶ células/ml y se añadieron en un volumen de 100 µl a cada pocillo de una placa recubierta de colágeno de 96 pocillos (Biopredic international). El medio utilizado para sembrar células HepaRG fue HepaRG Thawing y medio de siembra 670 (Biopredic international) y el medio utilizado durante el tratamiento con un compuesto de prueba fue medio de inducción sin suero HeparG 650 (Biopredic international). Tres días después de la siembra de células HepaRG, se inició el tratamiento con un compuesto de prueba. Después de agregar 200 µl de medio de inducción libre de suero HepaRG 650 a cada pocillo de la placa de colágeno de 96 pocillos, se añadió un compuesto de ensayo disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) en un volumen de 0,5 µl a cada pocillo, de modo que la concentración final fue 1 µmol/l. El pocillo al que solo se agregó DMSO se usó como control negativo. El medio en los pocillos que contenían el compuesto de prueba se reemplazó cada 24 horas y el tratamiento con el compuesto de prueba se continuó durante 72 horas. El cuarto día después del inicio del tratamiento

con el compuesto de prueba, midazolam, que es un sustrato típico para CYP3A4, y se evaluó la actividad inductora de CYP3A4 midiendo los cambios en la actividad metabólica. El medio se eliminó por succión y cada pocillo se lavó dos veces con PBS (150 µl/pocillo) y se calentó a 37 °C. El medio 650 de inducción sin suero HepaRG que contenía 20 mmoles/l de midazolam se calentó a 37 °C y se añadió en un volumen de 100 µl a cada pocillo. La placa se incubó en una incubadora de CO₂ durante 2 horas. Al final de la reacción, se recuperaron 70 µl del medio de reacción de cada pocillo y se mezclaron con 70 µl de una solución de metanol que contenía un estándar interno (propranolol, 2 µmol/l). La mezcla se centrifugó (a 5000 x g a 4 °C durante 10 minutos) y el sobrenadante se usó como una muestra de análisis. La actividad metabolizante del midazolam se evaluó midiendo la cantidad de un metabolito producido por CYP3A4, 1'-hidroxi midazolam, por medio de una espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC-MS/MS). Se usó la serie Agilent 1100 (tecnologías Agilent) como dispositivo LC, se utilizó API2000 (AB sciex) como dispositivo MSMS y se utilizó HTC PAL (análisis CTC) como muestreador automático. La columna CAPCELL PAK C18 ACR (3 µm, 3 mm (D.I.) x 35 mm, adquirida de Shiseido Co., Ltd.) se usó como la columna analítica. La fase móvil A era una solución acuosa de acetato de amonio 10 mmol/l y la fase móvil B era metanol. Las condiciones del gradiente fueron 0 min (B = 30 %), 0,2 min (B = 30 %), 2,2 min (B = 95%), 4 min (B = 30%), 4,01 min (B = 30%), 5 min (B = 30 %). El caudal fue 0,6 ml/min y el volumen de inyección de la muestra fue 30 µl. Los iones se detectaron por el modo de ionización a presión atmosférica usando el dispositivo MSMS. La detección se realizó por monitorización de reacción múltiple y los iones 1'-hidroxi midazolam se detectaron a m/z (precursor del ion> producto iónico) = 342.1> 168.2.

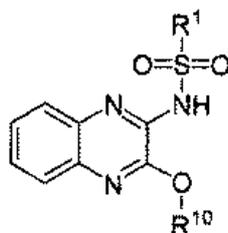
20 - Cálculo de inducción

La inducción por cada compuesto de prueba se determinó usando la fórmula A2 a continuación, que es para calcular la cantidad de inducción como la relación de la actividad metabólica en el grupo de tratamiento de compuesto de prueba al del grupo de control negativo (grupo de tratamiento de DMSO). Los resultados se muestran en la Tabla 5. [Fórmula 2]

$$\text{Cantidad de inducción (x)} = \frac{\text{Cantidad de 1'-hidroxi midazolam en el grupo de tratamiento del compuesto de ensayo X}}{\text{Cantidad de 1'-hidroxi midazolam en el grupo control}} \quad (\text{fórmula A2})$$

30 [Tabla 5]

Tabla 5



N.º de publicación internacional n.º de solicitud internacional	n.º de compuesto en los Ejemplos	R ¹	R ¹⁰	Cantidad de inducción
WO2010/053182	192			7,80
	319			6,59
PCT/JP2011/060654 (WO2011/142316)	66			1,80
	73			1,35

	25		1,41
	27		1,21
	28		1,27
Presente solicitud	30		1,12
	37		1,33

Los resultados anteriores revelaron que los compuestos 25, 27, 28 y 37 de la presente solicitud mostraron inducciones menores que el análogo estructural, compuesto 66, descrito en PCT/JP2011/060654 (WO 2011/142316) y que los compuestos 25, 27, 28 y 37 por lo tanto tenían una menor actividad inductora de CYP3A4. También se reveló que el compuesto 30 de la presente solicitud mostraba una inducción menor que el compuesto racémico 73 correspondiente descrito en el documento PCT/JP2011/060654 (WO 2011/142316) y que el compuesto 30 tenía, de este modo, una actividad inductora de CYP3A4 menor.

Una de las causas de las interacciones medicamentosas es la inducción de enzimas metabólicas. Entre las enzimas, CYP3A4 metaboliza una amplia gama de medicamentos. En los casos en que la inducción de CYP3A4 por un fármaco conduce a un metabolismo mejorado del propio fármaco o un fármaco concomitante, la exposición al fármaco o al fármaco concomitante puede disminuir y, en consecuencia, puede no obtenerse suficiente eficacia. Como se ilustró anteriormente, los compuestos (I) tales como los compuestos 25, 27, 28, 30, 37 y similares. Los ejemplos tienen una actividad inductora de CYP3A4 menor que los análogos estructurales y, por lo tanto, tienen menos posibilidades de afectar un fármaco concomitante. Por lo tanto, los compuestos (I) se consideran preferibles.

El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar como tal o en diversas formas de productos farmacéuticos dependiendo de su efecto farmacológico, el propósito de la administración y similares. Una composición farmacéutica de la presente invención se puede producir habitualmente mezclando de forma homogénea una cantidad eficaz del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de dosificación adecuada para su administración. Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma de unidad de dosificación adecuada para administración oral o administración parenteral tal como inyección, y similares.

Para la preparación de comprimidos, por ejemplo, excipientes tales como lactosa y manitol; disgregantes tales como almidón; lubricantes tales como estearato de magnesio; aglutinantes tales como poli (alcohol vinílico) e hidroxipropil celulosa; tensioactivos tales como éster de ácido graso de sacarosa y éster de ácido graso de sorbitol; y similares, pueden usarse de la manera habitual. Preferentemente, de 1 a 200 mg del ingrediente activo está contenido por comprimido.

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

El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, inyección, y similares). La dosis efectiva y la frecuencia de dosis varían dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el peso corporal y el estado de un paciente, y similares, pero, en general, la dosis diaria es, preferentemente, de 0,01 a 100 mg/kg.

Los sujetos a los que se les administra el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son, preferentemente, pacientes con las enfermedades descritas anteriormente asociadas con la producción de quinurenina. Entre estos, los pacientes con cánceres (tumores), enfermedades neurodegenerativa, infecciones, enfermedades inmunitarias o similares son adecuados, y los pacientes con cánceres (tumores) o similares son más adecuados. Estos pacientes se pueden seleccionar por un método de diagnóstico conocido. Para la prevención del inicio de estas enfermedades, el compuesto también se puede administrar a mamíferos que pueden desarrollar las enfermedades. El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que contiene dicho compuesto o sal se puede administrar por vía oral o parenteral a seres humanos y mamíferos no humanos (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, conejos, gatos, perros, cerdos, vacas, caballos, ovejas, monos y

similares).

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se ilustrará con más detalle mediante ejemplos y ejemplos de referencia, pero no está limitada a los mismos.

5 En la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ¹H), a veces los hidrógenos intercambiables no se observan claramente dependiendo de los compuestos y las condiciones de medición. La multiplicidad de las señales se denota mediante las notaciones de uso habitual. El símbolo "br" representa una señal amplia aparente.

10 Los datos instrumentales de los compuestos en los respectivos ejemplos de referencia y ejemplos siguientes se midieron con los siguientes dispositivos:

15 RMN ¹H: JEOL JNM-EX270 (270 MHz) o JEOL JNM-AL300 (300 MHz) MS: JEOL SX-102AQQ (método FAB), JEOL JMS-DX303 (método FAB), Micromass Quattro (método APCI) o Micromass LCT (método ESI, APCI). A menos que se indique otra cosa, el símbolo "%" con respecto a la concentración significa "% en masa" y la relación de disolventes significa la relación de volumen de los disolventes.

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

20 El sintetizador de microondas utilizado fue Discover (CEM Corporation).

Ejemplo de referencia 2 -1

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida(compuesto AA)

25 En DMSO se disolvieron 2,3-dicloroquinoxalina (5,00 g, 25,1 mmol) y propano-1-sulfonamida (3,09 g, 25,1 mmol). Se añadió carbonato de potasio (3,47 g, 25,1 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa al 1 % de ácido acético a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se separó por filtración y el sólido obtenido se lavó con agua. El sólido separado se purificó a continuación mediante suspensión en éter diisopropílico, para dar el compuesto AA (6,01 g, 84 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 2 -2

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-N-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto AB)

35 El compuesto AA (1,22 g, 4,28 mmol) se disolvió en diclorometano (12,0 ml). Se añadió diisopropiletamina (1,5 ml, 8,6 mmol) y 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano (1,10 ml, 6,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 5/1), para dar el compuesto AB (1,68 g, 94 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 2 -3

45 Etapa 1

2-metoxietanosulfonamida (compuesto AC1)

50 En agua (16 ml) se suspendió 1-bromo-2-metoxietano (2,00 ml, 21,3 mmol). Se añadió sulfito sódico (2,95 g, 23,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo y el residuo se purificó por suspensión para dar un sólido blanco (6,11 g). Al sólido blanco se añadieron cloruro de tionilo (15,5 ml, 213 mmol) y DMF (0,082 ml, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadió cloroformo y la sustancia insoluble se separó por filtración. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de amonio al 25 % (10 ml) a la mezcla resultante y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadió cloroformo y se filtró la mezcla. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 3/7), para dar el compuesto AC1 (1,36 g, 46 % de rendimiento).

60 Etapa 2

N-(3-cloroquinoxalin-2-il -2-metoxietanosulfonamida (compuesto AC2)

65 De acuerdo con el Ejemplo de referencia 2-1, se obtuvo el compuesto AC2 (537 mg, 80 % de rendimiento) a partir del compuesto AC1 (308 mg, 2,21 mmol).

Etapa 3

N-(3-cloroquinoxalin-2-il)-2-metoxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (compuesto AC)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo de referencia 2-2, se obtuvo el compuesto AC (1,38 g, 96 % de rendimiento) a partir del compuesto AC2 (1,00 g, 3,31 mmol).

Ejemplo de referencia 3 -110 Etapa 1

4-(hidroximetil) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto BA1)

- 15 Se disolvió piperidin-4-ilmetanol (1,00 g, 8,68 mmol) en diclorometano (50,0 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,4 ml, 10,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida para dar el compuesto bruto BA1.

Etapa 2

- 20 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto BA2)

- 25 El compuesto BA1 se disolvió en diclorometano (50,0 ml). A esto, se añadieron N-óxido de 4-metilmorfolina (2,03 g, 17,4 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (153 mg, 0,434 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el compuesto bruto BA2.

Etapa 3

- 30 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto BA)

- 35 El compuesto BA2 se disolvió en THF (50,0 ml). Se añadieron (trifluorometil)trimetilsilano (2,08 ml, 13,0 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en THF, 0,868 ml, 0,868 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (solución de 1,0 mol/l en THF, 8,68 ml, 8,68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto BA (1,47 g, 60 % de rendimiento general en 3 etapas).

- 40 Ejemplo de referencia 3 -2

Etapa 1

- 45 2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etanol (compuesto BB1)

- 50 El compuesto BA (255 g, 0,90 mmol) se disolvió en diclorometano (4,0 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. El residuo se purificó usando Strata SCX [phenomenex Inc., tamaño de partícula: 55 µm, tamaño de poro: 70 Å, masa de absorción: 5 g, volumen: Tubo Giga de 20 ml, eluyente: solución de amoníaco/metanol 2 mol/l] para dar compuesto BB1 (156 mg, 95 % de rendimiento).

Etapa 2

- 55 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-carbonitrilo (compuesto BB)

- 60 El compuesto BB1 se disolvió en éter dietílico (10,0 ml). Se añadió carbonato sódico (269 mg, 2,54 mmol) y cianobromuro (117 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa de hipoclorito sódico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., concentración de cloro disponible: 5 % o más, 10,0 ml) a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto BB (1,47 g, 73 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 3 -3

65

Etapa 1

2-bromo-5-(dietoximetil)piridina (compuesto BC1)

5 En etanol (50 ml) se disolvió 6-bromonicotinaldehído (6,00 g, 32,3 mmol). Se añadieron ortoformiato de trietilo (10,74 ml, 64,5 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (307 mg, 1,613 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadieron una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 9/1), para dar el compuesto BC1 (7,60 g, 91 % de rendimiento).

Etapa 2

5-(dietoximetil)picolinonitrilo (compuesto BC2)

15 En DMF (25 ml) se disolvieron el compuesto BC1 (7,60 g, 29,2 mmol), cianuro de cinc (5,15 g, 43,8 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (6,75 g, 5,84 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió agua al filtrado resultante y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 9/1), para dar el compuesto BC2 (5,0 g, 83 % de rendimiento).

Etapa 3

25 5-(dietoximetil)-N'-hidroxipicolinimidamida (compuesto BC3)

El compuesto BC2 (2,3 g, 11,15 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). Se añadió una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (3,32 ml, 55,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el compuesto BC3 como un sólido blanco (2,4 g, 90 % de rendimiento).

Etapa 4

35 (E)-N'-(ciclopropanocarbonilo)-5-(dietoximetil) picolinimidamida (compuesto BC4)

El compuesto BC3 (400 mg, 1,672 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadieron piridina (0,20 ml, 2,508 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (210 mg, 2,006 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el compuesto bruto BC4.

Etapa 5

45 5-ciclopropil-3-(5-(dietoximetil)piridin-2-il) -1,2,4-oxadiazol (compuesto BC5)

Se añadió acetonitrilo (1 ml) al compuesto BC4. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en THF, 1,67 ml, 1,672 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió salmuera saturada y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el compuesto bruto BC5.

Etapa 6

55 6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) nicotinaldehído (compuesto BC6)

El compuesto BC5 se disolvió en THF (2 ml). A esto, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (2,0 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el producto bruto BC6.

Etapa 7

1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il) -2,2,2-trifluoroetanol (compuesto BC)

65 De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 3-1, el compuesto BC (380 mg, 80 % de rendimiento global en 4 etapas) se obtuvo a partir del compuesto BC6.

Ejemplo de referencia 3 -4

2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-(trifluorometoxi)fenil)-[1,2,4]triazolo[-3-a]piridin-3-il)etanol (compuesto BD)

- 5 De acuerdo con las etapas 4 a 7 del ejemplo de referencia 3-3, se obtuvo EL compuesto BD (400 mg, 83 % de rendimiento global en 4 etapas) a partir del compuesto BC3 (400 mg, 1,672 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (218 mg, 2,006 mmol).

Ejemplo de referencia 3 -5

10 2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etanol (compuesto BE)

- 15 De acuerdo con las etapas 4 a 7 del ejemplo de referencia 3-3, se obtuvo el compuesto BE (738 mg, 68 % de rendimiento global en 4 etapas) a partir del compuesto BC3 (1,11 g, 4,64 mmol) y cloruro de acetilo (1,65 ml, 23,2 mmol).

Ejemplo de referencia 3 -6Etapa 1

20 5-(dietoximetil)picolinaldehído (compuesto BF1)

- 25 Al tolueno (3 ml) se añadieron gota a gota, a -78 °C, n-butilitio (solución de 2,6 mol/l en n-hexano, 0,94 ml, 2,43 mmol) y una solución del compuesto BC1 (575 mg, 2,21 mmol) en tolueno (2 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A la suspensión resultante, se añadió THF (2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió DMF (0,51 ml, 6,63 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, permitiendo que la temperatura aumentara gradualmente hasta la temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 9/1), para dar el compuesto BF1 (149 mg, 32 % de rendimiento).
- 30

Etapa 2

35 5-(5-(dietoximetil)piridin-2-il)oxazol (compuesto BF2)

- 40 El compuesto BF1 (148 mg, 0,707 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió tolueno-4-sulfonilmetilisocianuro (345 mg, 1,77 mmol) y carbonato de potasio (244 mg, 1,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 7/3), para dar el compuesto BF2 (161 mg, 92 % de rendimiento).

Etapa 3

45 6-(oxazol-5-il)nicotinaldehído (compuesto BF3)

- 50 De acuerdo con la etapa 6 del ejemplo de referencia 3-3, se obtuvo el compuesto BF3 (98,1 mg, 88 % de rendimiento) a partir del compuesto BF2 (160 mg, 0,647 mmol).

Etapa 4

2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etanol (compuesto BF)

- 55 De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 3-1, se obtuvo el compuesto BF (124 mg, 90 % de rendimiento) a partir del compuesto BF3 (98,2 mg, 0,564 mmol).

Ejemplo de referencia 3 -7Etapa 1

60 1-(2-Bromopiridin-5-il)-2,2,2-trifluoroetanol (compuesto BG1)

- 65 De acuerdo con la etapa 3 del ejemplo de referencia 3-1, se obtuvo el compuesto BG1 (413 mg, 25 %) a partir de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído (1,20 g, 6,25 mmol).

Etapa 2

2-bromo-5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil) tiazol (compuesto BG2)

El compuesto BG1 (413 mg, 1,58 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml). Se añadieron trietilamina (1,63 ml, 11,8 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1,09 ml, 4,73 mmol) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 5/1), para dar el compuesto BG2 (524 mg, 88 % de rendimiento).

Etapa 3

1-(5-(1-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2,2-trifluoroetil) tiazol-2-il)etanona (compuesto BG3)

El compuesto BG2 (515 mg, 1,37 mmol) se disolvió en THF (5 ml). Se añadió n-butillitio (solución 1,65 mol/l en n-hexano, 1,24 ml, 2,05 mmol) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (1,38 ml, 13,7 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 4/1), para dar el compuesto BG3 (437 mg, 94 % de rendimiento).

Etapa 4

1-(5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiazol-2-il)etanona (compuesto BG)

El compuesto BG3 (356 mg, 1,05 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se añadieron ácido acético (0,072 ml, 1,26 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 mol/l en THF, 1,26 ml, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de carbonato de sodio acuoso a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro amónico saturado acuoso, después se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto BG (214 mg, 91 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 4Etapa 1

4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (compuesto CA1)

El Compuesto AA (142 mg, 0,498 mmol) y el compuesto BA (94,0 mg, 0,332 mmol) se disolvieron en THF (2,5 ml). A esto, se añadió hidruro de sodio al 60 % (en aceite, 59,7 mg, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto CA1 (145 mg, 82 % de rendimiento).

Etapa 2

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il) propano-1-sulfonamida hidrocloreto (compuesto CA2)

El compuesto CA1 (140 mg, 0,263 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1 ml). Se añadió una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo y la mezcla se purificó mediante suspensión para dar el compuesto CA2 (83,5 mg, 68 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 5

2-bromo-N,N-dimetilnicotinamida (compuesto DA1)

En DMF (20 ml) se disolvió ácido 2-bromonicotínico (2,00 g, 9,90 mmol). A esto se añadieron trietilamina (4,14 ml, 29,7 mmol), dimetilamina (solución 2 mol/l en THF, 9,90 ml, 19,8 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,27 g, 14,85 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (2,85 g, 14,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), para dar el compuesto DA1 (1,40 g, 60 % de rendimiento).

Ejemplo de referencia 6

5 Etapa 1

N-(3-(1-(1-cianopiperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il) propano-1-sulfonamida (compuesto EA1)

10 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto EA1 (270 mg, 100 % de rendimiento) a partir del compuesto AA (247 mg, 0,865 mmol) y el compuesto BB (120 mg, 0,576 mmol).

Etapa 2

15 N-(3-(1-(1-ciano-piperidin-4-il) -2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto EA2)

20 El compuesto EA1 (115 mg, 0,251 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadieron N,N-diisopropiletamina (0,066 ml, 0,377 mmol) y 2-(clorometoxi)etiltrimetilsilano (0,054 ml, 0,302 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto EA2 (134 mg, 91 % de rendimiento).

Etapa 3

25 N-(3-(1-(1-(2H-tetrazol-5-il) piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto EA3)

30 El compuesto EA2 (80 mg, 0,136 mmol) se disolvió en tolueno (3 ml). Se añadieron trimetilsilil azida (157 mg, 1,36 mmol) y óxido de dibutilestaño (16,9 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla y se realizó la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida para dar el compuesto bruto EA3.

Etapa 4

35 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il) piperidin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto EA4)

40 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) piperidin-4-il) etoxi)quinoxalin-2-il)-W-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto EA5)

45 La cantidad total del compuesto EA3 obtenido en la Etapa 3 se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron 4-metilbencenosulfonato de metilo (0,031 ml, 0,204 mmol) y carbonato de potasio (37,6 mg, 0,272 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto EA4 (68,4 mg, rendimiento global del 78 % en 2 etapas) y el compuesto EA5 (11,0 mg, rendimiento global del 13 % en 2 etapas).

50 Ejemplo de referencia 7

N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (compuesto FA1)

55 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto FA1 (200 mg, 56 % de rendimiento) a partir del compuesto AC (250 mg, 0,578 mmol) y el compuesto BC (150 mg, 0,526 mmol).

Ejemplo de referencia 8

60 2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-(metoximetil) -1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (compuesto GA1)

65 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto GA1 (370 mg, 98 % de rendimiento) a partir del compuesto AC (263 mg, 0,609 mmol) y el compuesto BD (160 mg, 0,553 mmol).

Ejemplo de referencia 9

N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto HA1)

- 5 De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto HA1 (240 mg, 79 % de rendimiento) a partir del compuesto AB (209 mg, 0,501 mmol) y el compuesto BC (130 mg, 0,456 mmol).

Ejemplo de referencia 10

- 10 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil) propano-1-sulfonamida (compuesto IA1)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto IA1 (260 mg, 70 % de rendimiento) a partir del compuesto AB (253 mg, 0,609 mmol) y el compuesto BD (160 mg, 0,553 mmol).

15

Ejemplo de referencia 11

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (compuesto JA1)

20

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto JA1 (114 mg, 90% de rendimiento) a partir del compuesto AC (92,0mg, 0,212 mmol) y el compuesto BE (50,0 mg, 0,193 mmol).

Ejemplo de referencia 12

25

Etapa 1

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi) quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto KA1)

30

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto KA1 (1,01 g, 84% de rendimiento) a partir del compuesto AC (936 mg, 2,25 mmol) y el compuesto BE (530 mg, 2,05 mmol).

Etapa 2

35

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto KA2)

40

De acuerdo con el Ejemplo 12, se obtuvo el compuesto KA2 (559 mg, 70 %) a partir del compuesto KA1 (1,00 g, 1,57 mmol). ESIMS *m/z*: 509 (M + H)+.

Ejemplo de referencia 13

Etapa 1

45

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)etanosulfonamida (compuesto LA1)

50

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto LA1 (2,52 g, 96% de rendimiento) a partir del compuesto AC (1,95 g, 4,51 mmol) y el compuesto BF (1,00 g, 4,10 mmol).

Etapa 2

55

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il) piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto LA2)

De acuerdo con el Ejemplo 12, se obtuvo el compuesto LA2 (1,73 g, 86 %) a partir del compuesto LA1 (2,52 g, 3,94 mmol).

Ejemplo de referencia 14, etapa 1

- 60 N-(3-(1-(2-acetiltiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)propano-1-sulfonamida (compuesto MA1)

De acuerdo con la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el compuesto MA1 (55,8 mg, 40 %) a partir del compuesto AB (105 mg, 0,253 mmol) y el compuesto BG (51,7 mg, 0,230 mmol).

65

Etapa 2

N-(3-(1-(2-acetil-tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto MA2)

5 De acuerdo con el Ejemplo 12, se obtuvo el compuesto MA2 (43,2 mg, 99 %) a partir del compuesto MA1 (55,8 mg, 0,092 mmol).

Ejemplo 1

10 N,N-dimetil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)isonicotinamida (compuesto 1)

15 El compuesto CA2 (50,0 mg, 0,107 mmol) se disolvió en tolueno (2 ml). A esto se añadieron 2-bromo-N,N-dimetilisonicotinamida (48,9 mg, 0,213 mmol), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (19,5 mg, 0,021 mmol), 4,5-bis (difenilfosfina) -9,9-dimetilxanteno (24,7 mg, 0,043 mmol) y carbonato de cesio (174 mg, 0,553 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto 1 (6,7 mg, 10 % de rendimiento).

20 ESIMS *m/z*: 581 (M + H)⁺.

Ejemplo 2

25 N,N-dimetil-2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (compuesto 2)

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 2 (16,5 mg, 27 %) a partir del compuesto CA2 (50,0 mg, 0,107 mmol) y el compuesto DA1 (48,9 mg, 0,213 mmol).

ESIMS *m/z*: 581 (M + H)⁺.

Ejemplo 3

30 N,N-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)picolinamida (compuesto 3)

35 De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 3 (7,9 mg, 13 % de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (50,0 mg, 0,107 mmol) y 6-bromo-N,N-dimetilpicolinamida (48,9 mg, 0,213 mmol). ESIMS *m/z*: 581 (M + H)⁺.

Ejemplo 4

40 N-(3-(1-(1-(6-cianopiridin-3-il)piperidin-4-il) -2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 4)

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 4 (44,4 mg, 78% de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (50,0 mg, 0,107 mmol) y 5-bromopicolinonitrilo (39,0 mg, 0,213 mmol).

45 ESIMS *m/z*: 535 (M + H)⁺.

Ejemplo 5

5-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)picolinamida (compuesto 5)

50 El compuesto 4 (44,4 mg, 0,083 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml). Se añadió carbonato potásico (34,4 mg, 0,249 mmol) y una solución de peróxido de hidrógeno (31 %, 0,8 ml, 8,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), para dar el compuesto 5 (25,0 mg, 48 %).

55 ESIMS *m/z*: 553 (M + H)⁺.

Ejemplo 6

60 N-(3-(1-(1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il) -2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 6)

65 El compuesto CA2 (31,6 mg, 0,067 mmol) se disolvió en etanol (1 ml). A esto, se añadieron 2-cloroisonicotinonitrilo (18,7 mg, 0,135 mmol) y trietilamina (0,047 ml, 0,337 mmol) y la mezcla se agitó en un sintetizador de microondas a 250 W a 120 °C durante 1,5 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua a la mezcla y se realizó la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 3/1), para dar el compuesto 6 (2,4 mg, 6,7 %). ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

Ejemplo 7

5 N-(3-(1-(1-(5-cianopiridin-3-il)piperidin-9-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 7)

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 7 (37,7 mg, 66% de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (50,0 mg, 0,107 mmol) y 5-bromonicotinonitrilo (39,0 mg, 0,213 mmol).

ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

10

Ejemplo 8

N,N-dimetil-6-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (compuesto 8)

15

De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 8 (6,7 mg, 5,4 % de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (100 mg, 0,213 mmol) y 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (79,0 mg, 0,427 mmol). ESIMS *m/z*: 581 (M + H)+.

Ejemplo 9

20

N-(3-(1-(1-(3-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 9)

De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 9 (84,7 mg, 74 % de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (100 mg, 0,213 mmol) y 2-cloronicotinonitrilo (0,059 g, 0,427 mmol).

25

ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

Ejemplo 10

30

2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-iloxi)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (compuesto 10)

De acuerdo con el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto 10 (22,2 mg, 86 % de rendimiento) a partir del compuesto 9 (25,0 mg, 0,047 mmol).

ESIMS *m/z*: 553 (M + H)+.

35

Ejemplo 11

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il) piperidin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 11)

40

El compuesto EA4 (68,0 mg, 0,105 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla y se realizó la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo= 1/1), para dar el compuesto 11 (52,5 mg, 97% de rendimiento).

45

ESIMS *m/z*: 515 (M + H)+.

Ejemplo 12

50

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il) piperidin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 12)

De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 12 (8,5 mg, 97 % de rendimiento) a partir del compuesto EA5 (11,0 mg, 0,017 mmol).

55

ESIMS *m/z*: 515 (M + H)+.

Ejemplo 13

60

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(pirazin-2-il)piperidin-4-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 13)

De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 13 (6,5 mg, 11 %) a partir del compuesto CA2 (52,8 mg, 0,113 mmol) y 2-cloro-pirazina (0,020 ml, 0,225 mmol).

ESIMS *m/z*: 511 (M + H)+.

65

Ejemplo 14

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(pirazin-5-il)piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 14)

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 14 (9,5 mg, 19 % de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (46,0 mg, 0,098 mmol) y 5-bromopirimidina (31,2 mg, 0,196 mmol).

5 ESIMS *m/z*: 511 (M + H)+.

Ejemplo 15

N-(3-(1-(1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 15)

10 De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 15 (59,1 mg, 90% de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (57,3 mg, 0,122 mmol) y 6-cloronicotinonitrilo (3,39 mg, 0,244 mmol).

ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

15 Ejemplo 16

N-(3-(1-(1-(2-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 16)

20 De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 16 (19,8 mg, 33 %) a partir del compuesto CA2 (53,4 mg, 0,114 mmol) y 4-cloropiconitrilo (31,6 mg, 0,228 mmol).

ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

Ejemplo 17

25 N-(3-(1-(1-(3-cianopiridin-4-il)piperidin-4-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 17)

De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 17 (60,1 mg, 84% de rendimiento) a partir del compuesto CA2 (62,4 mg, 0,133 mmol) y 4-cloronicotinonitrilo (36,9 mg, 0,266 mmol).

ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

30

Ejemplo 18

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 18)

35 De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 18 (6,5 mg, 18 %) a partir del compuesto CA2 (32,2 mg, 0,069 mmol) y 2-bromotiazol (22,5 mg, 0,137 mmol).

ESIMS *m/z*: 516 (M + H)+.

Ejemplo 19

40

6-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido)quinoxalin-2-il)etil)piperidin-1-il)nicotinamida (compuesto 19)

De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 19 (12,3 mg, 17 %) a partir del compuesto CA2 (62,3 mg, 0,133 mmol) y 6-cloronicotinamida (41,6 mg, 0,266 mmol).

45 ESIMS *m/z*: 553 (M + H)+.

Ejemplo 20

50

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(pirazin-2-il)piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 20)

De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 20 (27,1 mg, 42 %) a partir del compuesto CA2 (59,3 mg, 0,126 mmol) y 2-yodopiridina (0,026 ml, 0,253 mmol).

ESIMS *m/z*: 510 (M + H)+.

55 Ejemplo 21

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(pirazin-3-il)piridin-4-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 21)

60 De acuerdo con el Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto 21 (11,3 mg, 35%) a partir del compuesto CA2 (30,0 mg, 0,064 mmol) y 3-yodopiridina (26,2 mg, 0,128 mmol).

ESIMS *m/z*: 510 (M + H)+.

Ejemplo 22

N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(pirazin-4-il)piridin-4-il)etoxi) quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 22)

- 5 De acuerdo con el Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto 22 (20,1 mg, 28 %) a partir del compuesto CA2 (65,7 mg, 0,140 mmol) y 4-cloropiridina hidrocloreto (31,5 mg, 0,210 mmol).
ESIMS *m/z*: 510 (M + H)+.

Ejemplo 23

- 10 N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il) -2-metoxietanosulfonamida (compuesto 23)

- 15 De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 23 (48 mg, 33 % de rendimiento) a partir del compuesto FA1 (180 mg, 0,264 mmol).
ESIMS *m/z*: 551 (M + H)+.

Ejemplo 24

- 20 2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 24)

- 25 De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 24 (129 mg, 91 % de rendimiento) a partir del compuesto GA1 (175 mg, 0,256 mmol).
ESIMS *m/z*: 555 (M + H)+.

Ejemplo 25

- 30 N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)PROPANO-1-sulfonamida (compuesto 25)

- 35 De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 25 (92 mg, 64 % de rendimiento) a partir del compuesto HA1 (180 mg, 0,264 mmol).
ESIMS *m/z*: 535 (M + H)+.

Ejemplo 26

- 40 N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 26)

- De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 26 (120 mg, 85 % de rendimiento) a partir del compuesto IA1 (175 mg, 0,262 mmol).
ESIMS *m/z*: 539 (M + H)+.

Ejemplo 27

2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 27)

- 50 De acuerdo con el Ejemplo 11, se obtuvo el compuesto 27 (78,9 mg, 86 % de rendimiento) a partir del compuesto JA1 (114 mg, 0,174 mmol).

ESIMS *m/z*: 525 (M + H)+.

Ejemplo 28

(R)-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 28)

- 60 (S)-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 29)

- 65 El compuesto KA2 (420 mg) se resolvió en enantiómeros, el compuesto 28 (210 mg) y el compuesto 29 (210 mg), mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución [CHIRALCEL (marca registrada) OJ-H (Daicel Chemical Industries), diámetro de partícula 5 µm, 2 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud), metanol/acetronitrilo/ácido acético = 95/5/0,1 (v/v), caudal 5,7 ml/min, temperatura del horno de columna 40 °C, longitud de onda de detección 267 nm]. El compuesto con un tiempo de retención de 25,7 minutos se designó como compuesto 28 y el compuesto con un tiempo

de retención de 19,3 minutos se designó como compuesto 29.

Compuesto 28: ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺.

Compuesto 29: ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 29

(R)-2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 30)

(S)-2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il) piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 31)

10 De la misma manera que en el Ejemplo 28, el compuesto LA2 (940 mg) se resolvió en enantiómeros, el compuesto 30 (480 mg) y el compuesto 31 (460 mg), mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución [CHIRALPAC (marca registrada) IC (Daicel Chemical Industries), diámetro de partícula 5 μ m, 2 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud), cloroformo/etanol /ácido acético = 98/2/0,05 (v/v), caudal 6 ml/min, temperatura del horno de columna 40 °C, longitud de onda de detección 277 nm]. El compuesto con un tiempo de retención de 15,8 minutos se designó como compuesto 30 y el compuesto con un tiempo de retención de 18,3 minutos se designó como compuesto 31.

15 Compuesto 30: ESIMS m/z : 510 (M + H)⁺.

Compuesto 31: ESIMS m/z : 510 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 30

(S)-N-(3-(1-(2-acetil-tiazol-5-il)-2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 32)

(R)-N-(3-(1-(2-acetil-tiazol-5-il) -2,2,2-trifluoroetoxi) quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 33)

25 De la misma manera que en el Ejemplo 28, el compuesto MA2 (500 mg) se resolvió en enantiómeros, el compuesto 32 (250 mg) y el compuesto 33 (250 mg), mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución [CHIRALPAC IC (Daicel Chemical Industries), diámetro de partícula 5 μ m, 2 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud), n-hexano/2-propanol/etanol = 75/20/5 (v/v), caudal 5,7 ml/min, temperatura del horno de columna 40 °C, longitud de onda de detección 285 nm]. El compuesto con un tiempo de retención de 29,7 minutos se designó como compuesto 32 y el compuesto con un tiempo de retención de 34,4 minutos se designó como compuesto 33.

30 Compuesto 32: ESIMS m/z : 475 (M + H)⁺.

Compuesto 33: ESIMS m/z : 475 (M + H)⁺.

Ejemplo 31

35 (R)-5-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-il)etil)piperidin-1-il)picolinamida (compuesto 34)

(S)-5-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(3-(propilsulfonamido) quinoxalin-2-il)etil)piperidin-1-il)picolinamida (compuesto 35)

40 De la misma manera que en el Ejemplo 28, el compuesto 5 (430 mg) se resolvió en enantiómeros, el compuesto 34 (210 mg) y el compuesto 35 (220 mg), mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución [CHIRALCEL OZ-H (Daicel Chemical Industries), diámetro de partícula 5 μ m, 5 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud), metanol/ ácido acético = 100/0,1 (v/v), caudal 35 ml/min, temperatura del horno de columna 40 °C, longitud de onda de detección 246 nm]. El compuesto con un tiempo de retención de 33,5 minutos se designó como compuesto 34 y el compuesto con un tiempo de retención de 53,4 minutos se designó como compuesto 35.

45 Compuesto 34: ESIMS m/z : 553 (M + H)⁺.

Compuesto 35: ESIMS m/z : 553 (M + H)⁺.

Ejemplo 32

50 (S)-N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,9-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxietanosulfonamida (compuesto 36)

55 (R) -N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il) piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxietanosulfonamida (compuesto 37)

60 De la misma manera que en el Ejemplo 28, el compuesto 23 (440 mg) se resolvió en enantiómeros, el compuesto 36 (220 mg) y el compuesto 37 (220 mg), mediante cromatografía líquida preparativa de alta resolución [CHIRALCEL OJ-H (Daicel Chemical Industries), diámetro de partícula 5 μ m, 2 cm (diámetro interno) x 25 cm (longitud), metanol/acetronitrilo/ácido acético = 95/5/0,1 (v/v), caudal 5,7 ml/min, temperatura del horno de columna 40 °C, longitud de onda de detección 260 nm]. El compuesto con un tiempo de retención de 20,8 minutos se designó como compuesto 36 y el compuesto con un tiempo de retención de 32,5 minutos se designó como compuesto 37.

65 Compuesto 36: ESIMS m/z : 551 (M + H)⁺.

Compuesto 37: ESIMS m/z : 551 (M + H)⁺.

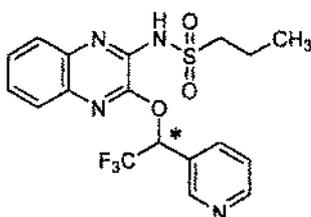
A continuación, con respecto a los compuestos 312 y 313, que son los inhibidores de producción de quinurenina

descritos en el documento WO 2010/053182, la configuración absoluta de cada compuesto se determinó mediante análisis de la estructura de cristal de rayos X. A partir de la relación de las configuraciones absolutas de los compuestos 312 y 313 con sus actividades inhibitoras en la producción de quinurenina, se especularon las configuraciones absolutas de los enantiómeros del compuesto (I) de la presente solicitud (análogos estructurales de los compuestos 312 y 313). Este experimento se ilustrará en el Ejemplo 33.

Ejemplo 33

N-{3-[2,2,2-trifluoro-1-(piridin-3-il)etoxi]quinoxalin-2-il} propano-1-sulfonamida (compuesto 179 del Ejemplo 174 en el documento WO 2010/053182) tiene un carbono quiral en la posición marcada con un asterisco (*) en la fórmula B a continuación y es un racemato de los enantiómeros correspondientes, compuestos 312 y 313 del documento WO 2010/053182. En este ejemplo, las configuraciones absolutas de los carbonos quirales de los enantiómeros se determinaron por análisis de estructura de cristal de rayos X como se describe a continuación.

[Fórmula química 19]



Fórmula B

Compuesto 179 del compuesto WO2010/053182

Se pesó aproximadamente 1 mg de compuesto 312 o compuesto 313 del documento WO 2010/053182 en una botella con tapa de rosca y se añadió gradualmente metanol para disolver completamente el compuesto. Se enroscó holgadamente un tapón de rosca para no impedir el flujo de aire. La botella con tapa de rosca se dejó reposar en un lugar oscuro a temperatura ambiente para permitir que el disolvente se evaporara. En una semana después de ello se obtuvieron cristales de placa incoloros.

Los cristales generados se cortaron en una longitud máxima de aproximadamente 0,3 mm, y se colocaron en un difractor de rayos X de placa de imagen (IP) R-AXIS RAPID-F (Rigaku Corporation). El análisis de difracción se realizó usando irradiación Cu K α ($\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$, $1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$). La extracción de los datos de intensidad de difracción de las imágenes de IP y la corrección de la absorción de rayos X por el cristal se realizaron utilizando el software RAPID AUTO versión 2.40 (Rigaku Corporation) y CrystalStructure versión 3.8.2 (Rigaku Corporation).

- Análisis de la estructura cristalina

La estructura inicial se determinó utilizando el programa de método directo de SHELXS-97 (Sheldrick GM. Un breve resumen de SHELX. Acta Crystallogr. Sect. A. 2008; 64(1): 112-22.). El método de refinamiento de la estructura por mínimos cuadrados se realizó luego usando el programa de refinamiento de estructura de SHELXL-97 (Sheldrick GM. Un breve resumen de SHELX. Acta Crystallogr. Sect. A. 2008; 64(1): 112-22.). La estructura absoluta del cristal se verificó mediante el método del parámetro de estructura absoluta (Flack HD. On enantiomorph-polarity estimation. Acta Crystallogr. Sect. A. 1983; 39(6): 876-81.). El diagrama de la estructura cristalina se produjo utilizando Mercury versión 2.4.6 (Cambridge Crystallographic Data Center).

La Tabla 6 muestra los datos de cristal del compuesto 312 y los resultados detallados del análisis estructural. La Tabla 7 muestra las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (de átomos distintos de los átomos de hidrógeno) o los parámetros de desplazamiento isotrópico (de átomos de hidrógeno). La figura 1 muestra la estructura molecular en el cristal. Para el Compuesto, 312, el parámetro de estructura absoluta x dio como resultado -0,004 (17) y se determinó que la configuración absoluta de C1" en esta estructura era *R*.

La Tabla 8 muestra los datos de cristal del compuesto 313 y los resultados detallados del análisis estructural. La Tabla 9 muestra las coordenadas atómicas y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (de átomos distintos de los átomos de hidrógeno) o los parámetros de desplazamiento isotrópico (de átomos de hidrógeno). La figura 2 muestra la estructura molecular en el cristal. En este cristal, cuando la configuración absoluta de C1 "en la estructura se asignó para que fuera *S*, el parámetro x fue 0,01 (2).

[Tabla 6]

[Tabla 6]

Tabla 6

Datos de cristal del compuesto 312 y los resultados detallados del análisis estructural.

Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar de los últimos dígitos de los valores de medición

• Datos del cristal Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ S
Peso de la fórmula (Da)	426,41
Sistema cristalino	Sistema ortorómbico
Grupo de espacio	<i>P2₁2₁2₁</i>
<i>a</i> (Å)	7,92022 (14)
<i>b</i> (Å)	11,3514 (2)
<i>c</i> (Å)	21,9144 (4)
<i>V</i> (Å ³)	1970,24 (6)
<i>Z</i>	4
θ_{\min} (°)	4,03
θ_{\max} (°)	68,21
<i>R</i> _{int}	0,0590
Número de puntos de difracción medidos/número de puntos de difracción teóricos	1,000
• Refinado de la estructura	
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ (<i>F</i> ²)]	0,0324
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0,0817
<i>S</i>	1,105
Número de puntos de difracción por refinado de la estructura	3595
Número de parámetros	297
$\Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	0,134
$\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	-0,235
Parámetro de estructura absoluta de Flack	-0,004 (17)
Número de pares de Friedel	1510

[Tabla 7]

Tabla 7 Las coordenadas fraccionales de los átomos y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (*U*_{eq}) de los átomos que no son de hidrógeno o los parámetros de desplazamiento isotrópico (*U*_{iso}) de los átomos de hidrógeno en el cristal del compuesto 312.

Átomo	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{eq} o <i>U</i> _{iso} (Å ²)
C1	-0,0331 (3)	0,8715 (2)	0,48154 (10)	0,0618 (6)
H1A	-0,1330 (19)	0,9041 (6)	0,5012 (4)	0,091 (9)
H1B	-0,0170 (4)	0,7920 (15)	0,4972 (3)	0,074 (8)
C2	0,1164 (5)	0,9445 (3)	0,49884 (14)	0,0887 (10)
H2A	0,1163 (5)	1,012 (2)	0,4761 (7)	0,162 (19)
H2B	0,212 (3)	0,9040 (13)	0,4898 (3)	0,22 (3)
C3	0,1187 (5)	0,9769 (4)	0,56506 (16)	0,1024 (13)
H3A	0,028 (3)	1,025 (2)	0,5736 (4)	0,135 (15)
H3B	0,218 (3)	1,016 (2)	0,5740 (4)	0,159 (18)
H3C	0,112 (4)	0,9093 (16)	0,5885 (6)	0,18 (2)
S1W	-0,06994 (7)	0,86342 (5)	0,40261 (2)	0,05493 (17)
O1X	-0,0709 (3)	0,97973 (15)	0,37785 (7)	0,0738 (5)
O1Y	-0,2133 (2)	0,78988 (17)	0,39365 (9)	0,0812 (6)
N1Z	0,0964 (2)	0,80080 (16)	0,37182 (8)	0,0514 (4)
H1Z	0,155 (3)	0,845 (2)	0,3537 (11)	0,059 (7)
N1'	0,0846 (2)	0,61985 (15)	0,42192 (7)	0,0493 (4)
C2'	0,1285 (2)	0,68045 (17)	0,37443 (9)	0,0429 (4)
C3'	0,2062 (2)	0,62378 (17)	0,32266 (8)	0,0412 (4)
N4'	0,2320 (2)	0,51226 (14)	0,31924 (7)	0,0455 (4)
C4A'	0,1866 (2)	0,44625 (18)	0,36953 (9)	0,0457 (5)
C5'	0,2161 (3)	0,32421 (19)	0,36919 (12)	0,0589 (6)
H5'	0,2666 (17)	0,2854 (13)	0,3327 (12)	0,095 (10)
C6'	0,1748 (4)	0,2594 (2)	0,41969 (13)	0,0725 (7)
H6'	0,1948 (7)	0,175 (2)	0,41971 (13)	0,078 (8)
C7'	0,1047 (4)	0,3119 (2)	0,47063 (13)	0,0786 (8)
H7'	0,0774 (10)	0,2640 (16)	0,5062 (12)	0,091 (8)
C8'	0,0729 (4)	0,4310 (2)	0,47184 (11)	0,0659 (6)
H8'	0,0230 (14)	0,4671 (10)	0,5076 (10)	0,060 (7)
C8A'	0,1138 (3)	0,49978 (18)	0,42052 (9)	0,0481 (5)
Cl''	0,3150 (3)	0,6423 (2)	0,22226 (8)	0,0454 (4)
H1''	0,2407 (16)	0,5734 (15)	0,2101 (3)	0,047 (6)

C2"	0,3021 (3)	0,7386 (2)	0,17467 (10)	0,0613 (6)
O1"X	0,24898 (17)	0,69666 (12)	0,27618 (6)	0,0469 (3)
F2"X	0,3990 (2)	0,83080 (12)	0,18757 (7)	0,0742 (4)
F2"Y	0,1463 (2)	0,77751 (17)	0,16842 (8)	0,0975 (6)
F2"Z	0,3528 (2)	0,69715 (15)	0,12058 (6)	0,0868 (5)
N1#	0,7156 (2)	0,47231 (16)	0,19565 (9)	0,0576 (5)
C2#	0,5563 (3)	0,51095 (18)	0,19356 (9)	0,0499 (5)
H2#	0,484 (2)	0,4756 (10)	0,1666 (7)	0,054 (6)
C3#	0,4947 (2)	0,60101 (17)	0,22968 (8)	0,0422 (4)
C4#	0,6041 (3)	0,6525 (2)	0,27076 (10)	0,0517 (5)
H4#	0,5672 (10)	0,7140 (15)	0,2964 (6)	0,054 (6)
C5#	0,7678 (3)	0,6125 (2)	0,27376 (11)	0,0633 (6)
H5#	0,843 (2)	0,6452 (10)	0,3013 (8)	0,077 (8)
C6#	0,8181 (3)	0,5234 (2)	0,23543 (11)	0,0622 (6)
H6#	0,928 (4)	0,4980 (9)	0,23749 (13)	0,098 (10)

Las letras iniciales "C", "H", "S", "O", "N" y "F" de los átomos representan carbono, hidrógeno, azufre, oxígeno, nitrógeno y flúor, respectivamente.

5 [Tabla 8]

Tabla 8

Datos de cristal del compuesto 313 y los resultados detallados del análisis estructural.

Los valores entre paréntesis son las desviaciones estándar de los últimos dígitos de los valores de medición

• Datos del cristal

Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ S
Peso de la fórmula (Da)	426,41
Sistema cristalino	Sistema ortorómbico
Grupo de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	7,91887 (14)
b (Å)	11,3519 (2)
c (Å)	21,9152 (4)
V (Å ³)	1970,05 (6)
Z	4
R _{int}	0,0302
Número de puntos de difracción medidos/número de puntos de difracción teóricos	0,963
• Refinado de la estructura	
R [F ² > 2σ (F ²)]	0,0359
wR (F ²)	0,0898
S	1,100
Número de puntos de difracción por refinado de la estructura	3452
Número de parámetros	298
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0,236
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0,200
Parámetro de estructura absoluta de Flack	0,01 (2)
Número de pares de Friedel	1445

[Tabla 9]

Tabla 9 Las coordenadas fraccionales de los átomos y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes (U_{eq}) de los átomos que no son de hidrógeno o los parámetros de desplazamiento isotrópico (U_{iso}) de los átomos de hidrógeno en el cristal del compuesto 313.

Átomo	x	y	z	U _{eq} o U _{iso} (Å ²)
Cl	1,0330 (5)	0,1285 (3)	0,51834 (13)	0,0663 (9)
H1A	1,0163 (6)	0,2080 (19)	0,5026 (4)	0,078 (11)
H1B	1,133 (2)	0,0961 (8)	0,4986 (5)	0,108 (14)
C2	0,8840 (7)	0,0550 (5)	0,50144 (18)	0,0950 (15)
H2A	0,789 (4)	0,0946 (17)	0,5107 (4)	0,23 (4)
H2B	0,8852 (7)	-0,012 (3)	0,5237 (10)	0,21 (3)
C3	0,8820 (7)	0,0235 (6)	0,4345 (2)	0,1089 (18)
H3A	0,976 (4)	-0,023 (3)	0,4255 (5)	0,17 (3)
H3B	0,886 (5)	0,092 (2)	0,4112 (7)	0,22 (4)
H3C	0,783 (4)	-0,018 (3)	0,4255 (5)	0,15 (2)
S1W	1,06971 (11)	0,13662 (7)	0,59737 (3)	0,0607 (2)

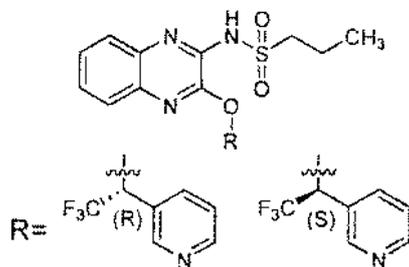
O1X	1,0707 (4)	0,02015 (18)	0,62226 (10)	0,0779 (7)
O1Y	1,2128 (3)	0,2103 (2)	0,60640 (11)	0,0855 (8)
N1Z	0,9036 (4)	0,1988 (2)	0,62816 (11)	0,0550 (7)
H1Z	0,838 (5)	0,150 (3)	0,6486 (15)	0,084 (12)
N1'	0,9153 (3)	0,3805 (2)	0,57798 (10)	0,0534 (6)
C2'	0,8713 (4)	0,3197 (2)	0,62570 (12)	0,0480 (7)
C3'	0,7941 (4)	0,3764 (2)	0,67739 (11)	0,0461 (6)
N4'	0,7674 (3)	0,48809 (19)	0,68079 (10)	0,0491 (6)
C4A'	0,8136 (4)	0,5538 (2)	0,63041 (13)	0,0498 (7)
C5'	0,7841 (5)	0,6760 (2)	0,63089 (16)	0,0629 (9)
H5'	0,7319 (19)	0,7164 (15)	0,6690 (14)	0,091 (12)
C6'	0,8251 (5)	0,7408 (3)	0,58038 (17)	0,0780 (11)
H6'	0,8039 (9)	0,826 (3)	0,58020 (17)	0,091 (12)
C7'	0,8960 (6)	0,6879 (3)	0,52946 (18)	0,0841 (13)
H7'	0,9237 (13)	0,735 (2)	0,4948 (15)	0,094 (12)
C8'	0,9269 (5)	0,5691 (3)	0,52827 (15)	0,0710 (10)
H8'	0,9778 (18)	0,5319 (13)	0,4915 (12)	0,069 (10)
C8A'	0,8861 (4)	0,5005 (2)	0,57952 (12)	0,0523 (7)
C1"	0,6848 (4)	0,3578 (3)	0,77772 (11)	0,0484 (7)
H1"	0,759 (2)	0,427 (2)	0,7898 (4)	0,055 (8)
C2"	0,6984 (5)	0,2620 (3)	0,82512 (14)	0,0657 (9)
O1"X	0,7510 (3)	0,30330 (16)	0,72382 (8)	0,0514 (5)
F2"X	0,6010 (3)	0,16944 (16)	0,81249 (9)	0,0796 (6)
F2"Y	0,8532 (3)	0,2225 (2)	0,83156 (10)	0,1021 (8)
F2"Z	0,6472 (3)	0,3031 (2)	0,87942 (8)	0,0916 (7)
N1#	0,2853 (4)	0,5281 (2)	0,80453 (12)	0,0622 (7)
C2#	0,4439 (5)	0,4892 (2)	0,80641 (13)	0,0531 (7)
H2#	0,516 (3)	0,5242 (12)	0,8332 (9)	0,061 (10)
C3#	0,5053 (4)	0,3993 (2)	0,77021 (12)	0,0460 (7)
C4#	0,3958 (4)	0,3475 (3)	0,72936 (13)	0,0576 (8)
H4#	0,4324 (13)	0,286 (2)	0,7041 (9)	0,074 (10)
C5#	0,2327 (5)	0,3873 (3)	0,72619 (15)	0,0680 (9)
H5#	0,154 (3)	0,3532 (13)	0,6975 (11)	0,092 (12)
C6#	0,1832 (5)	0,4770 (3)	0,76475 (15)	0,0690 (9)
H6#	0,075 (5)	0,5023 (12)	0,76272 (17)	0,087 (12)

Las letras iniciales "C", "H", "S", "O", "N" y "F" de los átomos representan carbono, hidrógeno, azufre, oxígeno, nitrógeno y flúor, respectivamente.

- 5 A partir de los resultados anteriores, se determinó que las configuraciones absolutas de los carbonos quirales de los compuestos del documento WO 2010/053182 se determinaron eran R para el compuesto 312 y S para el compuesto 313.

[Fórmula química 20]

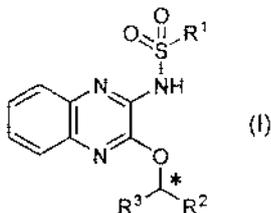
10



Compuesto 312- Compuesto 313

- 15 Las actividades inhibitoras en la producción de quinurenina de los compuestos 312 y 313 se determinaron mediante el método de medición en el Ejemplo de prueba 1 como $CI_{50} = 39$ nmol/l y 9900 nmol/l, respectivamente. El compuesto 312 mostró una actividad inhibitora más fuerte. Basándose en los resultados anteriores, las configuraciones de dos enantiómeros del compuesto (I) de la presente solicitud, que son análogos estructurales de los compuestos 312 y 313 anteriores, se especuló con el caso en el que, alrededor del carbono quiral marcado con el asterisco (*), R² está en el lado derecho inferior, R³ está en el lado izquierdo inferior y el grupo quinoxalin-2-iloxi sustituido en 3 está en el lado superior., como se muestra en la fórmula (I) siguiente:
- 20

[Fórmula química 21]



5 en la que R¹, R² y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente). En primer lugar, se midió la actividad inhibitoria de la producción de quinurenina para los enantiómeros del compuesto (I) de la presente solicitud. Posteriormente, las configuraciones de R², R³ y el grupo quinoxalin-2-iloxi sustituido en 3 alrededor del carbono quiral (*) en la fórmula (I) se especuló del siguiente modo: el enantiómero con una actividad inhibitoria más fuerte en la producción de quinurenina tiene la misma configuración que la del compuesto 312, mientras que el enantiómero con una actividad inhibitoria más débil en la producción de quinurenina tiene la misma configuración que la del compuesto 313.

Ejemplo de preparación 1

15 Los comprimidos que tienen la siguiente composición se preparan de la manera habitual. El compuesto 21 (40 g) se mezcla con lactosa (286,8 g) y almidón de patata (60 g). A la mezcla se agrega una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa al 10 % (120 g). La mezcla se amasa, se granula, se seca y se granula finamente de manera habitual para preparar gránulos para la formación de comprimidos. A la mezcla se agrega estearato de magnesio (1,2 g) y la mezcla se mezcla. La mezcla se comprime con una máquina de hacer comprimidos (Kikusui, modelo RT-15) equipada con una mano de mortero cuyo diámetro es de 8 mm para dar comprimidos (cada uno contiene 20 mg del principio activo).

[Tabla 10]

Fórmula	Compuesto 21	20	mg
	Lactosa	143,4	mg
	Almidón de patata	30	mg
	Hidroxipropilcelulosa	6	mg
	Estearato de magnesio	0,6	mg
		200	mg

Ejemplo de preparación 2

25 Las cápsulas que tienen la siguiente composición se preparan de la manera habitual. El compuesto 21 (200 g) se mezcla con Avicel (995 g) y estearato de magnesio (5 g) de la forma habitual. La mezcla se introduce en cápsulas duras (n. ° 4) (volumen: 120 mg por cápsula) con una máquina de llenado de cápsulas (Zanasi, modelo LZ-64) para dar cápsulas (cada una contiene 20 mg del ingrediente activo).

[Tabla 11]

Fórmula	Compuesto 21	20	mg
	Avicel	99,5	mg
	Estearato de magnesio	0,5	mg
		120	mg

Ejemplo de preparación 3

35 Una inyección que tiene la siguiente composición se prepara de la manera habitual. El compuesto 25 (1 g) y D-manitol (5 g) se añaden a agua destilada para inyección y se mezclan. El pH se ajusta a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido de sodio, y el volumen total se completa hasta 1000 ml con agua destilada para inyección. Se llenan asépticamente dos ml de la mezcla en cada vial de vidrio y de esta manera se obtiene una inyección (que contiene 2 mg del ingrediente activo por vial).

[Tabla 12]

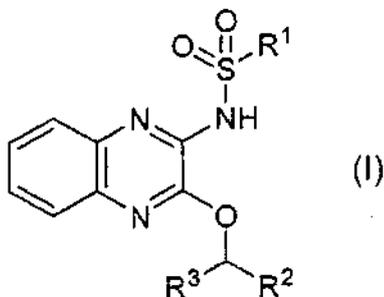
Fórmula	Compuesto 25	2	mg
	D-manitol	10	mg
	Ácido clorhídrico	c.s.	
	una solución de hidróxido sódico acuoso	c.s.	
	Agua destilada para inyecciones	c.s.	
		2,00	ml

Aplicabilidad Industrial

La presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno que tiene un efecto inhibidor sobre la producción de quinurenina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; un inhibidor de la producción de quinurenina que comprende uno o más de dichos compuestos y/o sus sales como ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

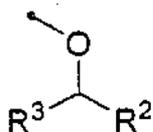
1. Un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I):



5

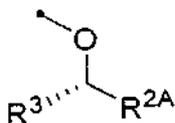
en la que

10 R^1 representa alquilo C_{1-10} lineal o ramificado que puede estar sustituido con alcoxi C_{1-10} lineal o ramificado, y el resto representado por

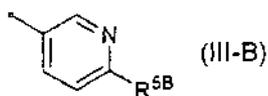


en la fórmula (I) representa

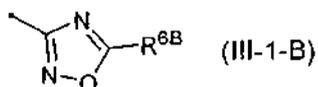
15



en la que
20 R^{2A} representa la fórmula (III-B):



en la que R^{5B} representa oxazol-5-ilo o fórmula (III-1-B):



25

donde R^{6B} representa alquilo o cicloalquilo C_{1-10} lineal o ramificado, y
30 R^3 representa alquilo C_{1-10} lineal o ramificado sustituido con átomo(s) de flúor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 representa trifluorometilo.

35 3. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno se selecciona del siguiente grupo de compuestos:

(R)-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)etoxi)quinoxalin-2-il)propano-1-sulfonamida (compuesto 28),

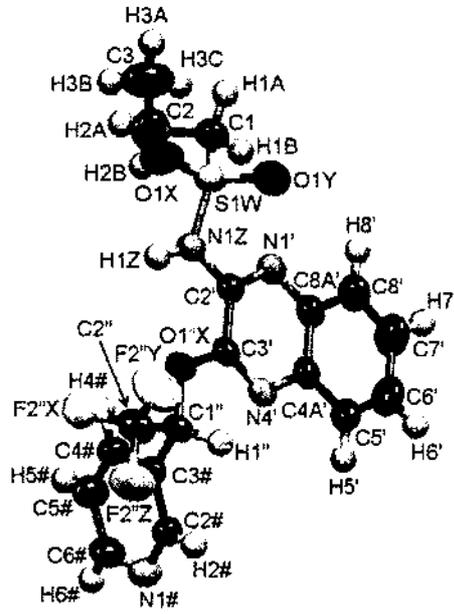
R) -2-metoxi-N-(3-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(oxazol-5-il) piridin-3-il) etoxi)quinoxalin-2-il)etanosulfonamida (compuesto 30), y

5 (R)-N-(3-(1-(6-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroetoxi)quinoxalin-2-il)-2-metoxietanosulfonamida (compuesto 37).

4. Un medicamento que comprende, como principio activo, el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. El compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de cánceres (tumores), enfermedades inmunitarias, enfermedades neurodegenerativas o infecciones.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

