

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498	(2006.01) A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
A61K 31/541	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
C07D 241/42	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08760632 .3**
96 Fecha de presentación: **06.06.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2155201**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Derivados de quinoxalina como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de quinasas Janus.**

30 Prioridad:

08.06.2007 EP 07109880
20.12.2007 EP 07150266

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

11.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

11.12.2012

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:

GERSPACHER, MARC;
FURET, PASCAL;
VANGREVELINGHE, ERIC;
PISSOT SOLDERMANN, CAROLE;
GAUL, CHRISTOPH y
HOLZER, PHILIPP

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 392 570 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

Derivados de quinoxalina como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de quinasas Janus.

Campo de la invención

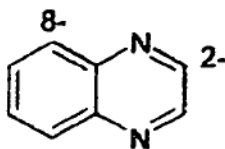
- 5 La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (II) tal como se especifica en las reivindicaciones y, su uso en terapia. En particular, la presente invención se relaciona con compuestos tal como se especifican en las reivindicaciones los cuales pueden ser útiles como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de quinasas Janus, incluyendo quinasas JAK-2 y JAK-3

Antecedentes de la invención

- 10 La US 5,721,248 y la EP-A-0630895 divulgan compuestos de dihidropiridina que están sustituidos en la posición 4 por un grupo bicíclico, el cual que puede ser una quinoxalina. Los compuestos se describen como adecuados para uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

La WO 2005/056547 describe compuestos de quinoxalina sustituidos en las posiciones 2 y 3 como inhibidores de quinasas. La WO 99/46260 describe quinoxalinonas sustituidos como inhibidores de la proteína quinasa C.

Las posiciones 2 y 8 de la quinoxalina se muestran a continuación



- 15 Resumen de la invención
- La invención provee compuestos de quinoxalina como se especifica en las reivindicaciones en los cuales la posiciones 2 y 8 del anillo de la quinoxalina están sustituidas por grupos cíclicos. Los compuestos pueden ser útiles como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de quinasas Janus, incluyendo quinasas JAK-2 y JAK-3.
- 20 Consecuentemente, los compuestos pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mieloide. A través de la inhibición de la quinasa JAK-3, los compuestos de la invención también tienen utilidad como agentes inmunosupresores, por ejemplo para el tratamiento de enfermedades tales como rechazo de trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones resultantes de la diabetes tipo 1.
- 25

Los compuestos de la invención pueden existir en formas diferentes, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres u otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo.

- 30 Se divulgan paquetes que incluyen una descripción o instrucciones que indican que el paquete contiene una especie o una formulación farmacéutica de la invención y un producto el cual es o comprende, o está previsto para ser o comprender, tal formulación o especie.

Descripción de diversas realizaciones

Las realizaciones de la invención se describen a continuación.

- 35 El término "hidrocarbilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural que consiste exclusivamente de átomos de hidrógeno y carbono; tal unidad estructural puede comprender una unidad estructural alifática y/o aromática. La unidad estructural puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen alquilo C₁₋₆ alquilo (e.g. C₁, C₂, C₃ o C₄ alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o tert-butil); C₁₋₆ alquilo sustituido por arilo (e.g. bencil) o por cicloalquilo (e.g. ciclopropilmetil); cicloalquilo (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexil) y arilo (e.g. fenilo, naftilo o fluorenil).

- 40 Los términos "alquilo" y "alquilo C₁₋₈" tal como se utilizan aquí incluyen referencia a una unidad estructural alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Este término incluye referencia a

grupos tales como metilo, etilo, propilo (n-propilo o isopropil), butilo (n-butilo, sec-butilo o tert-butil), pentilo, hexilo, heptilo y octilo. En particular, alquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

Los términos "alquenilo" y "alquenilo C₂₋₆", tal como se utilizan aquí incluyen referencia a una unidad estructural alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que tiene, además, al menos un doble enlace, de estereoquímica E o Z cuando sea aplicable. Este término incluye referencia a grupos tales como etenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo y 3-hexenilo.

Los términos "alquinilo" y "alquinilo C₂₋₆" tal como se utilizan aquí incluyen referencia a una unidad estructural alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que tiene además, al menos un triple enlace. Este término incluye referencia a grupos tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo y 3-hexinilo.

Los términos "alcoxi" y "alcoxi C₁₋₆" tal como se utilizan aquí incluyen referencia a -O-alquilo, donde alquilo es una cadena recta o ramificada y comprende 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En una clase de realizaciones, alcoxi tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Este término incluye referencia a grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi, pentoxi y hexoxi.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural alicíclica que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El grupo puede ser un sistema de anillo puenteado o policíclico. Más frecuentemente los grupos cicloalquilo son monocíclicos. Este término incluye referencia a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo.

El término "arilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a un sistema de anillo aromático que comprende 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de carbono de anillo. El Arilo frecuentemente es fenilo pero puede ser un sistema de anillo policíclico, que tiene dos o más anillos al menos uno de los cuales es aromático. Este término incluye referencia a grupos tales como fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, indenilo y antrilo.

El término "carbociclilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural de anillo saturada (por ejemplo cicloalquil) o insaturada (por ejemplo aril) que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de carbono. En particular, carbociclilo incluye un anillo o sistema de anillo de 3 a 10 miembros y, en particular, un anillo de 5 o 6 miembros, el cual puede ser saturado o insaturado. Una unidad estructural carbocíclica es seleccionada, por ejemplo, de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo, fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, indenilo y antrilo.

El término "heterociclilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural de anillo heterocíclico saturada (por ejemplo heterocicloalquil) o insaturada (por ejemplo heteroaril) que tiene de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de anillo, al menos uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre. En particular, el heterociclilo incluye un anillo o sistema de anillo de 3 a 10 miembros y más particularmente un anillo de 5 o 6 miembros el cual puede ser saturado o insaturado.

Una unidad estructural heterocíclica es seleccionada, por ejemplo de oxiranilo, azirínilo, 1,2-oxatolano, imidazolilo, thienilo, furilo, tetrahydrofurilo, piranilo, tiopiranilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, benzofuranilo, cromenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, bencimidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, ditiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, especialmente tiomorfolino, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, bencimidazolilo, cumarilo, indazolilo, triazolilo, tetrazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, octahydroisoquinolilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalilo, quinazolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, furazanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromenilo, isocromanilo y cromanilo.

El término "heterocicloalquilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a una unidad estructural heterocíclica saturada que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono de anillo y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. El grupo puede ser un sistema de anillo policíclico, pero más frecuentemente es monocíclico. Este término incluye referencia a grupos tales como azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, oxiranilo, pirazolidinilo, imidazolilo, indolizidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y quinolizidinilo.

El término "heteroarilo" tal como se utiliza aquí incluye referencia a un sistema de anillo heterocíclico aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos de anillo, al menos uno de los cuales se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo puede ser un sistema de anillo policíclico, que tiene dos o más anillos, al menos uno de los cuales es aromático, pero es más a frecuentemente monocíclico. Este término incluye referencia a

grupos tales como pirimidinilo, furanilo, benzo[b]tiofenilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirrolidinilo, piridinilo, benzo[b]furanilo, pirazinilo, purinilo, indolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, fenotiazinilo, triazinilo, ftalazinilo, 2H-cromenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y pteridinilo.

5 El término "halógeno" tal como se utiliza aquí incluye referencia a F, Cl, Br o I. En particular, halógeno puede ser F o Cl, de los cuales F es más común.

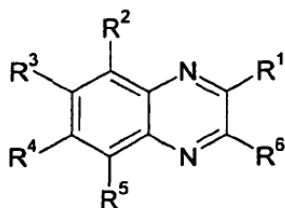
10 El término "sustituido" tal como se utiliza aquí en referencia a una unidad estructural significa que uno o más, especialmente hasta 5, más especialmente 1, 2 o 3, de los átomos de hidrógeno en dicha unidad estructural están reemplazados independientemente uno de otro por el número correspondiente de los sustituyentes descritos. El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa aquí significa sustituido o no sustituido. Desde luego se entenderá que los sustituyentes están solamente en posiciones donde son químicamente posibles, siendo la persona experimentada en la técnica capaz de decidir (bien sea experimental o teóricamente) sin esfuerzos inapropiados si una sustitución particular es posible. Por ejemplo, los grupos amino o hidroxilo con hidrógeno libre pueden ser inestables si se enlazan a átomos de carbono con enlaces insaturados (por ejemplo olefínicos). Adicionalmente, desde luego se entenderá que los sustituyentes descritos aquí pueden por sí mismos ser sustituidos por cualquier sustituyente, sujetos a la restricción antes mencionada para sustituciones apropiadas tal como lo reconoce la persona experimentada.

20 El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí incluye referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico profundo, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otro problema o complicación, conmesurado con una relación beneficio/riesgo razonable. Este término incluye aceptabilidad para propósitos tanto humanos como veterinarios.

25 Cuando se describen dos o más unidades estructurales como "cada una independientemente" seleccionada de una lista de átomos o grupos, esto significa que las unidades estructurales pueden ser las mismas o diferentes. La identidad de cada unidad estructural es independiente por lo tanto de las identidades de una o más otras unidades estructurales.

La invención provee compuestos de quinoxalina de la fórmula (II) en los cuales las posiciones 2 y 8 del anillo de quinoxalina están sustituidas por grupos cíclicos. Los grupos cíclicos pueden ser los mismos o diferentes y puede ser sustituidos o no sustituidos. En realizaciones, los grupos cíclicos son carbocíclicos o heterocíclicos y están sustituidos o no sustituidos.

30 Se divulgan compuestos de la fórmula (I):



(I)

en donde

R^1 es carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 ;

R^2 es carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^8 ;

35 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o R^9 ; y

R^7 , R^8 y R^9 son cada uno independientemente seleccionado de sustituyentes orgánicos e inorgánicos;

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

R^1

De acuerdo con la fórmula (I), R^1 es carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 .

En una divulgación, R^1 comprende un anillo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de anillo. Como alternativa, R^1 puede comprender un sistema de anillo que comprende 2 o más anillos fusionados, por ejemplo dos anillos fusionados que tienen 5 o 6 miembros de anillo.

En una divulgación particular, R^1 es un carbociclo o heteociclo de 5 o 6 miembros, y es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 . R^1 puede ser aromático o heteroaromático. Como alternativa, R^1 puede ser un grupo saturado, e.g. cicloalquilo opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 . R^1 puede ser una unidad estructural carbocíclica insaturada o heterocíclica insaturada.

Se mencionan compuestos en los cuales R^1 es arilo (e.g. fenilo o naftil) o heteroarilo (e.g. piridinilo o pirazolil), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^7 , e.g. 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 grupos. Compuestos en los cuales R^1 es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 son de mención particular. Compuestos en los cuales R^1 es piridinilo opcionalmente sustituido 1, 2, 3 o 4 R^7 también se mencionan en particular. También se mencionan en particular compuestos en los cuales R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 R^7 .

En ciertos compuestos, R^1 está sustituido con al menos 1 R^7 , e.g. 1, 2 o 3 R^7 . De mención particular son compuestos en los cuales R^1 es fenilo o piridinilo o pirazolilo, cada uno sustituido independientemente con 1, 2 o 3 R^7 , preferiblemente 1 o 2 R^7 .

Cuando está presente, el o cada R^7 se selecciona independiente de sustituyentes orgánicos o inorgánicos.

En ciertos compuestos, al menos un R^7 se selecciona independientemente de $-W-R^{10}$, en donde:

W es un enlace o enlazante que comprende 1 a 20 (e.g. 1 a 8) átomos en cadena y, por ejemplo, que comprende uno o más enlazantes seleccionados de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-N(R^{11})-$, hidrocarbilenos 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, y heterociclileno 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, excepto cuando W es un enlace; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido; y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

R^{11} se selecciona de R^{12} , $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ y $-S(O)IR^{12}$;

R^{12} se selecciona de hidrógeno; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido; y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

R^{13} se selecciona de R^{14} ; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{14} opcionalmente sustituido; y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{14} opcionalmente sustituido;

R^{14} se selecciona independientemente de halógeno trifluorometilo, ciano, nitro, oxo, $=NR^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})R^{16}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(NR^{15})N(R^{15})R^{16}$, $-S(O)IR^{15}$, $-S(O)IN(R^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})N(R^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$ y $-N(R^{15})S(O)IR^{16}$;

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno o seleccionado de hidrocarbilo y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno ciano, amino, hidroxí, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

l es 0, 1, o 2.

En una divulgación, W es un enlace o se selecciona de los siguientes enlazantes:

$-W^1-$;

$-W^1-W^2-$;

$-W^1-W^2-W^3-$;

$-W^1-W^2-W^3-W^4-$; y

$-W^1-W^2-W^3-W^4-W^5-$;

en donde W^1 , W^2 , W^3 , W^4 y W^5 son cada uno independientemente seleccionados de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)I-$, $-N(R^{11})-$, hidrocarbilenos (e.g. C_{1-6} alquilenos) 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, y heterociclileno 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

5 Se mencionan compuestos en los cuales W es $-W^1-$, $-W^1-W^2-$ o $-W^1-W^2-W^3-$.

También se mencionan compuestos en los cuales W es un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces selecciona independientemente de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)I-$, $-N(R^{11})-$ y C_{1-6} alquilenos (e.g. metileno o etileno) 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

10 Se divulgan compuestos en los cuales R^{10} es hidrocarbilo, e.g. C_{1-6} alquilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido. También se divulgan compuestos en los cuales R^{10} es heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{10} puede ser un heterociclo que contiene nitrógeno, e.g. piperadilo (e.g. 4-piperadil), piperazinilo o morfolinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

15 En ciertos compuestos, R^1 está sustituido con al menos un R^7 , en donde dicho R^7 se selecciona de halógeno (e.g. flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, amino, $-C(O)OH$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi (e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi), $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo, $-S(O)I-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)NH-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)N(C_{1-6}$ alquil)2, $-NH(C_{1-6}$ alquil) y $-N(C_{1-6}$ alquil)2, en donde cualquier grupo alquilo C_1-C_6 presente es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo y C_{1-6} alcoxi.

20 Se mencionan compuestos en los cuales R' está sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 se selecciona de hidroxilo, C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxi 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcóxialquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, $-S(O)IR^{15}$, $-S(O)IN(R^{15})R^{16}$ y $-N(R^{15})S(O)IR^{16}$, en donde R^{15} y R^{16} son típicamente cada uno hidrógeno o C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

25 A manera de ejemplo, R^1 puede ser fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 es C_{1-6} alquilo, e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilo, o C_{1-6} alcoxi, e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} . Se mencionan compuestos en los cuales R^1 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 es metilo o etilo. También se mencionan compuestos en los cuales R^1 es fenilo sustituido con 2 o 3 grupos seleccionados de metoxi y etoxi. Por ejemplo, R^1 puede ser seleccionado de 3,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo y 3,4,5-trimetoxifenilo.

De mención particular son compuestos compuestos en los cuales R^1 es 3,4,5-trimetoxifenilo.

30 En ciertos compuestos R^1 está sustituido con 1, 2, o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 es $-W-R^{10}$. A manera de ejemplo, R^1 puede ser fenilo sustituido con 1, 2, o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 es $-W-R^{10}$. Se incluyen compuestos en los cuales dicho al menos un R^7 está presente en la posición 4 del anillo fenilo. Dicho W puede, por ejemplo, ser un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3, 4 o 5 enlaces selecciona independientemente de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)I-$, $-N(R^{11})-$ y C_{1-6} alquilenos (e.g. metileno o etileno) 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido. En ciertos compuestos, dicho W es un enlace. En otros compuestos, dicho W se selecciona de $-C(O)-$, C_{1-6} alquilenos, $-O-C_{1-6}$ alquilenos y $-C_{1-6}$ alquilenos-O-, en donde the C_{1-6} alquilenos moieties (e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alquilenos) son opcionalmente sustituidos 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} . Dicho R^{10} puede, por ejemplo, ser heterociclilo, e.g. morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolilo o piperazinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido. R^1 puede comprender uno o más sustituyentes R^7 adicionales, en donde dichos R^7 son seleccionados independientemente de, por ejemplo, C_{1-6} alquilo (e.g. metilo o etil), C_{1-6} alcoxi (e.g. metoxi o etoxi) y halógeno (e.g. flúor o cloro).

40 R^2

De acuerdo con la fórmula (I), R^2 es carbociclilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^8 .

45 En una divulgación, R^2 comprende un anillo monocíclico que tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de anillo. Como alternativa, R^2 puede comprender un sistema de anillo que comprende 2 o más anillos fusionados, por ejemplo dos anillos fusionados que tienen 5 o 6 miembros de anillo.

En una divulgación, R^2 es un carbociclo o heteociclo de 5 o 6 miembros, y es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^8 . R^2 puede ser aromático. Como alternativa, R^2 puede ser un grupo saturado, e.g. cicloalquilo opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^7 .

Se mencionan compuestos en los cuales R^2 es arilo (e.g. fenilo o naftil) o heteroarilo (e.g. piridinil), cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 R^8 . Compuestos en los cuales R^2 es fenilo opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 R^8 son de mención particular.

- 5 En ciertos compuestos, R^2 está sustituido con al menos 1, e.g. 1, 2 o 3, R^8 . De mención particular son compuestos compuestos en los cuales R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R^8 .

En compuestos particulares, R^2 es diferente de dihidropiridinilo.

Cuando está presente, el o cada R^8 se selecciona independiente de sustituyentes orgánicos o inorgánicos.

En ciertos compuestos, al menos un R^8 se selecciona independientemente de $-Y-R^{17}$, en donde:

- 10 Y es un enlace o enlazante que comprende 1 a 20 (e.g. 1 a 8) átomos en cadena y, por ejemplo, que comprende uno o más enlazantes seleccionados de O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R^{11})-, hidrocarbilenos 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, y heterociclileno 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido; y

R^{17} se selecciona de hidrógeno, excepto cuando Y es un enlace; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

- 15 y en donde R^{11} y R^{13} son como se define aquí en otros lugares.

En una divulgación, Y se selecciona de los siguientes enlazantes:

$-Y^1-$;

$-Y^1-Y^2-$;

$-Y^1-Y^2-Y^3-$;

- 20 $-Y^1-Y^2-Y^3-Y^4-$; e

$-Y^1-Y^2-Y^3-Y^4-Y^5-$;

en donde Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 son cada uno independientemente seleccionado de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R^{11})-, hidrocarbilenos (e.g. C_{1-5} alquilenos) 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, y heterociclileno 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

- 25 Se mencionan compuestos en los cuales Y es $-Y^1-$, $-Y^1-Y^2-$ o $-Y^1-Y^2-Y^3-$. También se mencionan compuestos en los cuales Y es un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces seleccionados independientemente de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R^{11})- y C_{1-6} alquilenos 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

- 30 Se divulgan compuestos en los cuales R^{17} es heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido. De mención particular son compuestos en los cuales R^{17} es un heterociclo que contiene nitrógeno, e.g. piperazinilo o morfolinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

- 35 En ciertos compuestos, R^2 está sustituido con al menos un R^8 , en donde dicho R^8 se selecciona de halógeno (e.g. flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, amino, -C(O)OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi (e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi), -C(O)- C_{1-6} alquilo, -C(O)O- C_{1-6} alquilo, -S(O)- C_{1-6} alquilo, -NH(C_{1-6} alquilo) y -N(C_{1-6} alquilo)₂, en donde cualquier grupo alquilo C_{1-6} presente es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo y C_{1-6} alcoxi.

- 40 Se mencionan compuestos en los cuales R^2 está sustituido con 1, 2 o 3 R^8 , en donde al menos un R^8 comprende un grupo seleccionado de -S(O)- (e.g. -S(O)2-) y -N(R^{11})-. Se incluyen compuestos en los cuales R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R^8 , en donde al menos un R^8 comprende un grupo seleccionado de -S(O)1- (e.g. -S(O)2-) y -N(R^{11})-. Por ejemplo, dicho al menos un R^8 puede ser -S(O) R^{15} , -S(O)1N(R^{15}) R^{16} o -N(R^{15})S(O)1 R^{16} , en donde R^{15} y R^{16} son típicamente cada uno hidrógeno o C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

En otros compuestos R^2 está sustituido con 1, 2, o 3 R^8 , en donde al menos un R^8 es $-Y-R^{17}$. Se incluyen compuestos en los cuales R^2 es fenilo sustituido con 1, 2, o 3 R^8 , en donde al menos un R^8 es $-Y-R^{17}$. Se incluyen compuestos en los cuales dicho al menos un R^8 está presente en la posición 4 del anillo fenilo. Dicho Y puede, por

ejemplo, ser un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces se selecciona independientemente de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R¹¹)- y C₁₋₆ alquileo (e.g. metileno o etileno) 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido. En ciertos compuestos, dicho Y se selecciona de -C(O)-, -C₁₋₆ alquileo-, -C(O)-C₁₋₆ alquileo- y -C₁₋₆ alquileo-C(O)-, en donde las unidades estructurales alquileo C₁₋₆ (por ejemplo, C₁, C₂, C₃ o C₄) son opcionalmente sustituidos 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³. En compuestos particulares, dicho Y se selecciona de -C(O)-, -CH₂-, -C(C₁₋₆ alquil)2-, -C(O)-CH₂- y -CH₂-C(O)-. Dicho R¹⁷ puede, por ejemplo, ser heterociclilo, e.g. morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R₁₃ opcionalmente sustituido. Se divulgan compuestos en los cuales dicho R¹⁷ es 1,1-dioxido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 R¹³. Se mencionan compuestos en los cuales R² es fenilo y dicho al menos un R⁸ es -C(O)R¹⁷ o -CH₂C(O)R¹⁷, en donde R¹⁷ es heterociclilo (e.g. morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinil) 1, 2, 3, 4 o 5 R₁₃ opcionalmente sustituido. R² puede comprender uno o más sustituyentes R⁸ adicionales, en donde dichos R⁸ adicionales son cada uno independientemente seleccionado de, por ejemplo, C₁₋₆ alquilo (e.g. metilo o etil), C₁₋₆ alcoxi (e.g. metoxi o etoxi) y halógeno (e.g. flúor o cloro).

R³, R⁴, R⁵ y R⁶

De acuerdo con la fórmula (I), R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o R⁹, en donde son cada uno independientemente hidrógeno o R⁹, en donde el o cada R⁹ es seleccionado independientemente de sustituyentes orgánicos e inorgánicos.

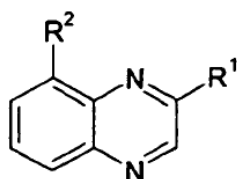
En una divulgación, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o R⁹, en donde el o cada R⁹ se selecciona independientemente de R¹³, en donde R¹³ es como se define aquí en otros lugares.

Se mencionan compuestos en los cuales R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno (e.g. flúor o cloro), ciano, hidroxilo, C₁₋₈ alquilo y -N(R¹³)R¹⁴, en donde R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₈ alquilo.

Of further mention are compuestos en los cuales R³ y R⁴ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, halógeno ciano, hidroxilo, C₁₋₈ alquilo y -N(R¹³)R¹⁴, y R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y -N(R¹³)R¹⁴, y en donde R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₈ alquilo. En algunos compuestos, R⁴ es C₁₋₆ alquilo (e.g. metil) o halógeno (e.g. flúor o cloro)

Se divulgan compuestos en los cuales al menos uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno. Se divulgan compuestos en los cuales R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno. También se divulgan compuestos en los cuales R⁶ es hidrógeno.

Los compuestos de la invención son de la siguiente fórmula:



(II)

en donde

R¹ es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

R² es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R⁸;

en donde,

el o cada R⁷ se selecciona independientemente de -W-R¹⁰, en donde:

W es un enlace o enlazante que comprende 1 a 20 átomos en cadena, que comprende uno o más enlazantes seleccionados de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R¹¹)-, hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido, y heterociclileno 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, excepto cuando W es un enlace; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido; y -(CH₂)_k-heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido;

R^{11} se selecciona de R^{12} , $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ y $-S(O)R^{12}$;

R^{12} se selecciona de hidrógeno; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido; y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido;

5 R^{13} se selecciona de R^{14} ; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{14} opcionalmente sustituido; y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{14} opcionalmente sustituido;

R^{14} se selecciona independientemente de halógeno trifluorometilo, ciano, nitro, oxo, $=NR^{15}$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)N(R^{15})R^{16}$, $-C(O)OR^{15}$, $-OC(O)R^{15}$, $-C(NR^{15})N(R^{15})R^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})R^{18}$, $-N(R^{15})R^{18}$, $-N(R^{15})N(R^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{18}$ y $-N(R^{15})S(O)R^{16}$;

10 R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente hidrógeno o seleccionado de hidrocarbilo y $-(CH_2)_k$ -heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

l es 0, 1, o 2, y en donde,

al menos un R^8 es $Y-R^{17}$, en donde,

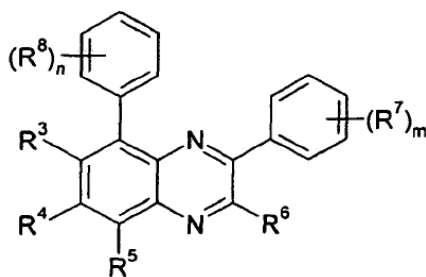
15 Y es un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces selecciona independientemente de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-N(R^{11})-$ y C_{1-6} alquilenos 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido, y

R^{17} es heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido,

y en donde R^2 comprende opcionalmente uno o más sustituyentes R^6 adicionales en donde dichos R^8 adicionales son cada uno independientemente seleccionado de, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi y halógeno

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se divulga un compuesto de la siguiente fórmula:

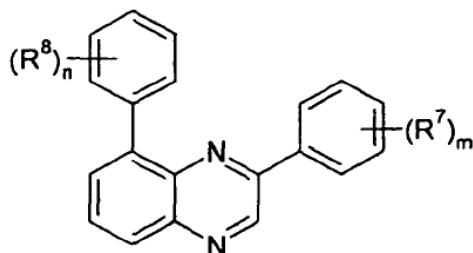


(III)

en donde m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En una modalidad preferida, el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la siguiente fórmula:



(IV)

en donde m y n son cada uno independientemente 1, 2, o 3 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En ciertos compuestos de las fórmulas (III) y (IV), al menos un R^7 se selecciona de halógeno (e.g. flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, amino, $-C(O)OH$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi (e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi), $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo, $-S(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)NH-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-NH(C_{1-6}$ alquil) y $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, en donde cualquier grupo alquilo C_1-C_6 presente es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo y C_{1-6} alcoxi.
- 10 En compuestos particulares de las fórmulas (III) y (IV), al menos un R^7 se selecciona de hidroxilo, C_{1-6} alcoxi 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido, C_{1-6} alcoxialquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido, $-S(O)R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})R^{16}$ y $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, en donde R^{15} y R^{16} son típicamente cada uno hidrógeno o C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. En otros compuestos de las fórmulas (III) y (IV), al menos un R^7 es independientemente C_{1-6} alcoxi, e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi, 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido.
- 15 En otros compuestos de dichas fórmulas, al menos un R^7 es $-WR^{10}$. Se incluyen compuestos en los cuales dicho al menos un R^7 está presente en la posición 4 del anillo fenilo. Dicho W puede, por ejemplo, ser un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces selecciona independientemente de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-N(R^{11})-$ y C_{1-6} alquileo (e.g. metileno o etileno) 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. En ciertos compuestos, dicho W es un enlace. En otros compuestos, dicho W se selecciona de $-C(O)-$, $-O-C_{1-6}$ alquileo-, y $-C_{1-6}$ alquileo- $O-$, en donde las unidades estructurales alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 o C_4) son opcionalmente sustituidos 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} . Dicho R^{10}
- 20 puede, por ejemplo, ser heterociclilo, e.g. morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolilo o piperazinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. R^1 puede comprender uno o más sustituyentes R^7 adicionales, en donde dichos R^7 son seleccionados independientemente de, por ejemplo, C_{1-6} alquilo (e.g. metilo o etil), C_{1-6} alcoxi (e.g. metoxi o etoxi) y halógeno (e.g. flúor o cloro).
- 25 En ciertos compuestos de las fórmulas (III) y (IV), al menos un R^8 se selecciona de halógeno (e.g. flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, amino, $-C(O)OH$, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi (e.g. C_1 , C_2 , C_3 o C_4 alcoxi), $-C(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)O-C_{1-6}$ alquilo, $-S(O)-C_{1-6}$ alquilo, $-NH(C_{1-6}$ alquil), $-N(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-C(O)NH-C_{1-6}$ alquilo, $-C(O)N(C_{1-6}$ alquil) $_2$ y $-S(O)-C_{1-6}$ alquilo, en donde cualquier grupo alquilo C_1-C_6 presente es opcionalmente sustituido 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo y C_{1-6} alcoxi.
- 30 En otros compuestos de dichas fórmulas, al menos un R^3 comprende un grupo seleccionado de $-S(O)1-$ (e.g. $-S(O)2-$) y $-N(R^{11})-$. Por ejemplo, dicho al menos un R^8 puede ser $-S(O)R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})R^{16}$ o $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, en donde R^{15} y R^{16} son típicamente cada uno hidrógeno o C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido.
- 35 En otros compuestos de dichas fórmulas, al menos un R^8 es $-Y-R^{17}$. Se incluyen compuestos en los cuales dicho al menos un R^8 está presente en la posición 4 del anillo fenilo. Dicho Y puede, por ejemplo, ser un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces selecciona independientemente de $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-N(R^{11})-$ y C_{1-6} alquileo (e.g. metileno o etileno) 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. En ciertos compuestos, dicho Y se selecciona de $-C(O)-$, $-C_{1-6}$ alquileo-, $-C(O)-C_{1-6}$ alquileo- y $-C_{1-6}$ alquileo- $C(O)-$, en donde las unidades estructurales alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, C_1 , C_2 , C_3 o C_4) son opcionalmente sustituidos 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} . En compuestos particulares, dicho Y se selecciona de $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-C(C_{1-6}$ alquil) $_2$, $-C(O)-CH_2-$ y $-CH_2-C(O)-$. Dicho R^{17} puede, por ejemplo, ser heterociclilo, e.g. morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. Se incluyen
- 40 compuestos en los cuales dicho R^{17} es 1,1-dioxido-tiomorfolinilo opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 R_{13} . Se mencionan compuestos en los cuales dicho al menos un R^8 es $-C(O)R^{17}$ o $-CH_2C(O)R^{17}$, en donde R^{17} es heterociclilo (e.g. morfolinilo, piperazinilo o 1,1-dioxido-tiomorfolinil) 1, 2, 3, 4 o 5 R_{13} opcionalmente sustituido. R^2 puede comprender uno o más sustituyentes R^8 adicionales, en donde dichos R^8 adicionales son cada uno independientemente seleccionado de, por ejemplo, C_{1-6} alquilo (e.g. metilo o etil), C_{1-6} alcoxi (e.g. metoxi o etoxi) y halógeno (e.g. flúor o cloro).
- 45

- Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o con un solvente orgánico, o una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales apropiadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., US, 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia. Véase también Stahl et al, Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection y Use", Verlag Helvetica Chimica Acta y Wiley-VCH, 2002.
- La invención incluye así sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en donde el compuesto original es modificado haciendo sales ácidas o básicas del mismo por ejemplo las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácidas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como las sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo.
- También se divulgan profármacos para las especies farmacéuticas activas de la invención, por ejemplo en los cuales uno o más grupos funcionales están protegidos o derivados pero pueden convertirse en vivo en el grupo funcional tal como en el caso de ésteres de ácidos carboxílicos convertibles en vivo en el ácido libre, o en el caso de aminas protegidas, al grupo amino libre. El término "profármaco", tal como se utiliza aquí, representa en particular compuestos que son transformados rápidamente en vivo en el compuesto original, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se provee una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985; y Judkins, et al. Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996).
- Los profármacos incluyen por lo tanto fármacos que tienen un grupo funcional que ha sido transformado en un derivado reversible del mismo. Típicamente, tales profármacos son transformados en el fármaco activo por hidrólisis. Como ejemplos pueden mencionarse los siguientes:
- | | |
|------------------------------|---|
| Grupo funcional | Derivado reversible |
| Ácido Carboxílico | Ésteres, incluyendo por ejemplo aciloxialquil ésteres, amidas |
| Alcohol | Ésteres, incluyendo por ejemplo sulfatos y fosfatos así como ésteres de ácidos carboxílicos |
| Amina | Amidas, carbamatos, iminas, enaminas |
| Carbonilo (aldehído, cetona) | Iminas, óxidos, acetales/cetales, enol ésteres, oxazolidinas y tiazoxolidinas |
- Los profármacos también incluyen compuestos convertibles en el fármaco activo por una reacción oxidativa o reductora. Como ejemplos de activación oxidativa pueden mencionarse desalquilación N- y O-, desaminación oxidativa, N-oxidación y epoxidación. Como ejemplo de activación reductora puede mencionarse azoreducción, reducción con sulfoxido, reducción con disulfuro, alquilación biorreductora y nitro reducción.
- También se mencionan como activaciones metabólicas de profármacos la activación por nucleótidos, activación por fosforilación y activación por descarboxilación. Para información adicional, véase "The Organic Chemistry of Drug Design y Drug Action", R B Silverman (particularmente Capítulo 8, páginas 497 a 546).
- El uso de grupos protectores está descrito completamente en "Protective Groups en Organic Synthesis" , 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Así, será evidente para los experimentados en la técnica que, aunque los derivados protegidos de los compuestos de la invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados, por ejemplo parenteral u oralmente, y luego metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados son por lo tanto ejemplos de "profármacos".

- 5 Algunos grupos mencionados aquí (especialmente aquellos que contienen heteroátomos y enlaces conjugados) pueden existir en formas tautoméricas y todos estos tautómeros están incluidos en el alcance de la divulgación. Más generalmente, muchas especies pueden existir en equilibrio, como por ejemplo en el caso de ácidos orgánicos y sus aniones contraparte; una referencia aquí a una especie incluye concordantemente referencia a todas las formas en equilibrio de la misma.
- 10 Los compuestos de la invención también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomerismo óptico y/o diastereoisomerismo. Tal compuesto puede existir en forma ópticamente activa o en la forma de una mezcla de isómeros ópticos, por ejemplo, en la forma de una mezcla racémica. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención. Así, cualquier fórmula dada aquí pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más
- 15 formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de las mismas. Adicionalmente, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (esto es, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros. Todos los diastereoisómeros pueden ser separados utilizando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden ser aislados por separación de una mezcla racémica u otra de los compuestos utilizando por ejemplo, técnicas de cristalización fraccionada o HPLC.
- 20 Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden ser hechos por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o por derivación, por ejemplo con un ácido homóquiral seguido por separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre sílica). Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del alcance de la divulgación. Cuando se divulga un enantiómero o diastereómero simple, la divulgación también
- 25 cubre los otros enantiómeros o diastereómeros, y también los racematos. En este aspecto, se hace referencia en particular a los compuestos específicos listados aquí.

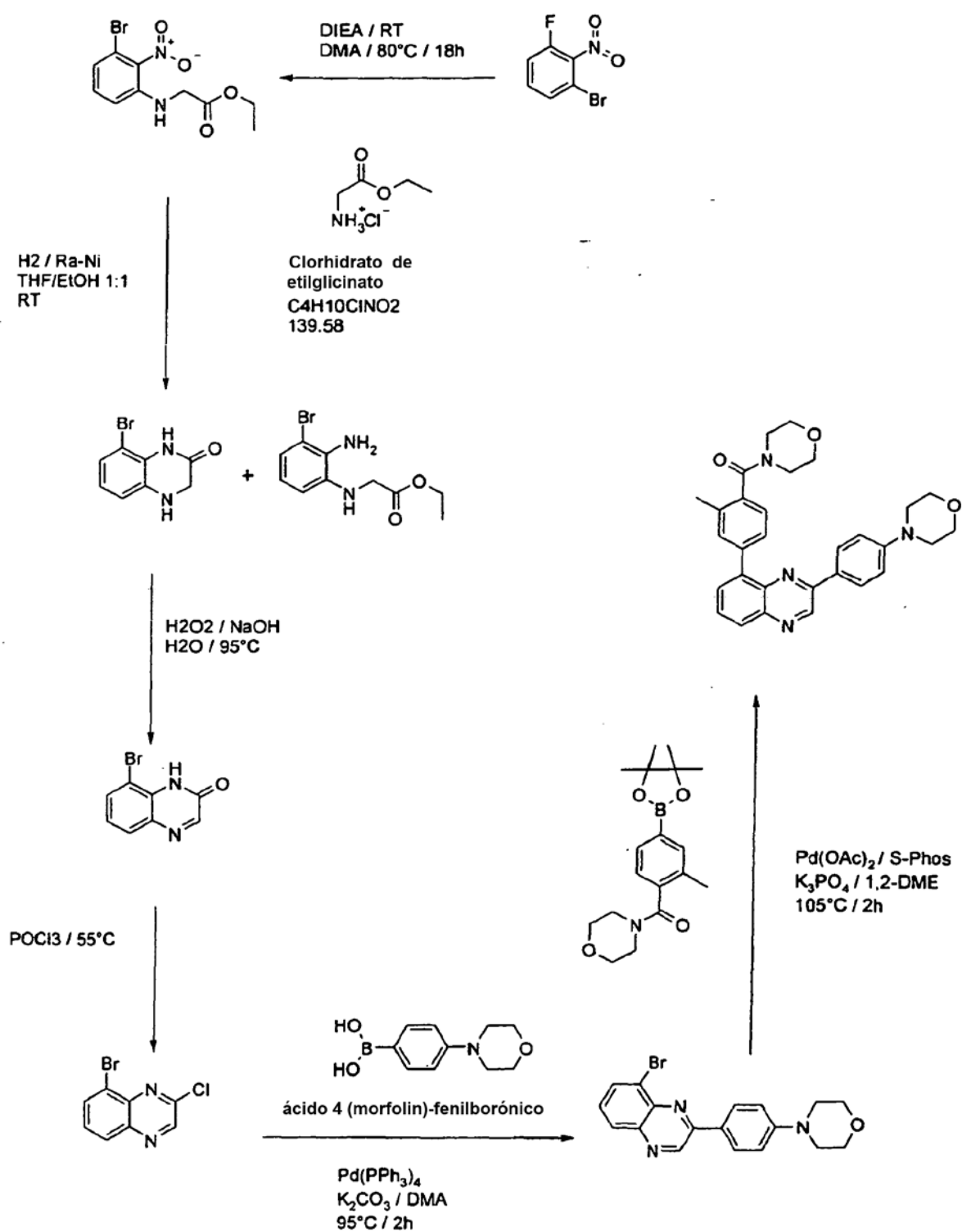
Los isómeros geométricos también pueden existir en los compuestos de la presente invención. La presente invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los

30 sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono y designa tales isómeros como de las configuraciones Z o E, donde el término "Z" representa sustituyentes en mismo lado del doble enlace la carbono-carbono y el término "E" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono.

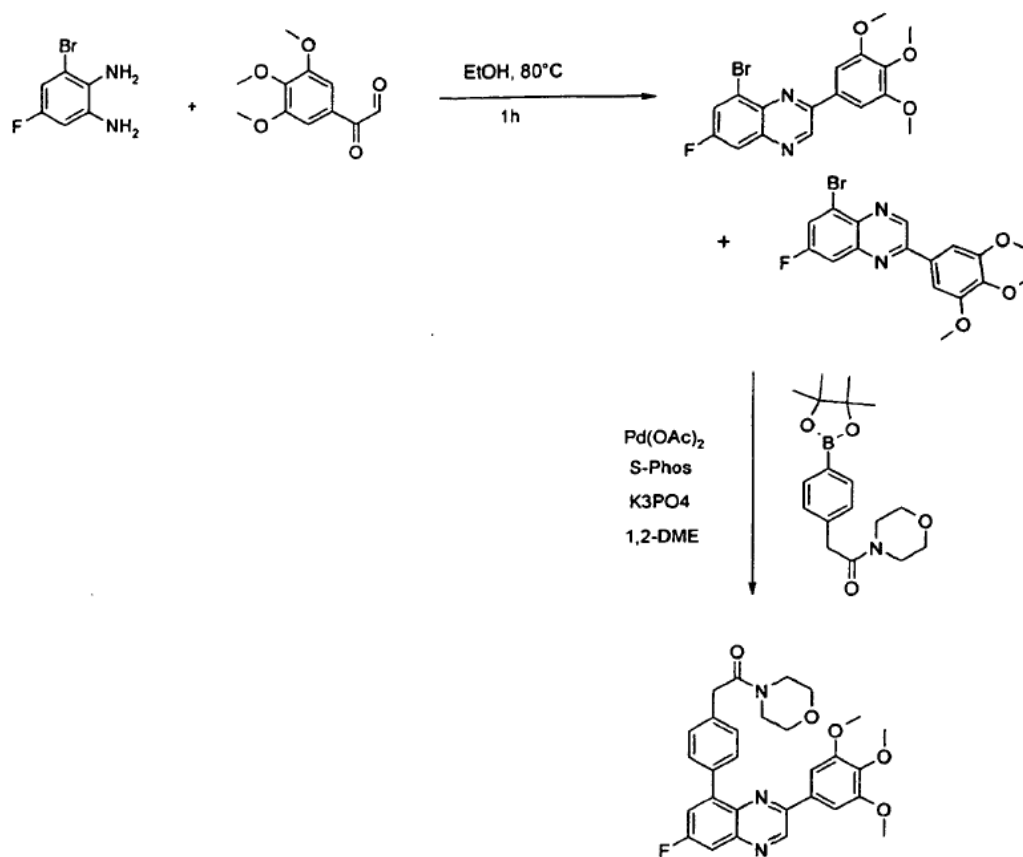
Cualquier fórmula dada aquí pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

- Cualquier fórmula dada aquí también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas
- 35 isotópicamente de los compuestos. Compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa o número de masa atómico seleccionados. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente
- 40 invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT) incluyendo pruebas de distribución de fármacos o de tejidos sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un
- 45 compuesto marcado con ^{18}F puede ser particularmente preferido para estudios PET o SPECT. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (por ejemplo, ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica puede, por ejemplo incrementada en la vida media o en los requerimientos de dosificación reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden ser preparados generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en
- 50 los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible en lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

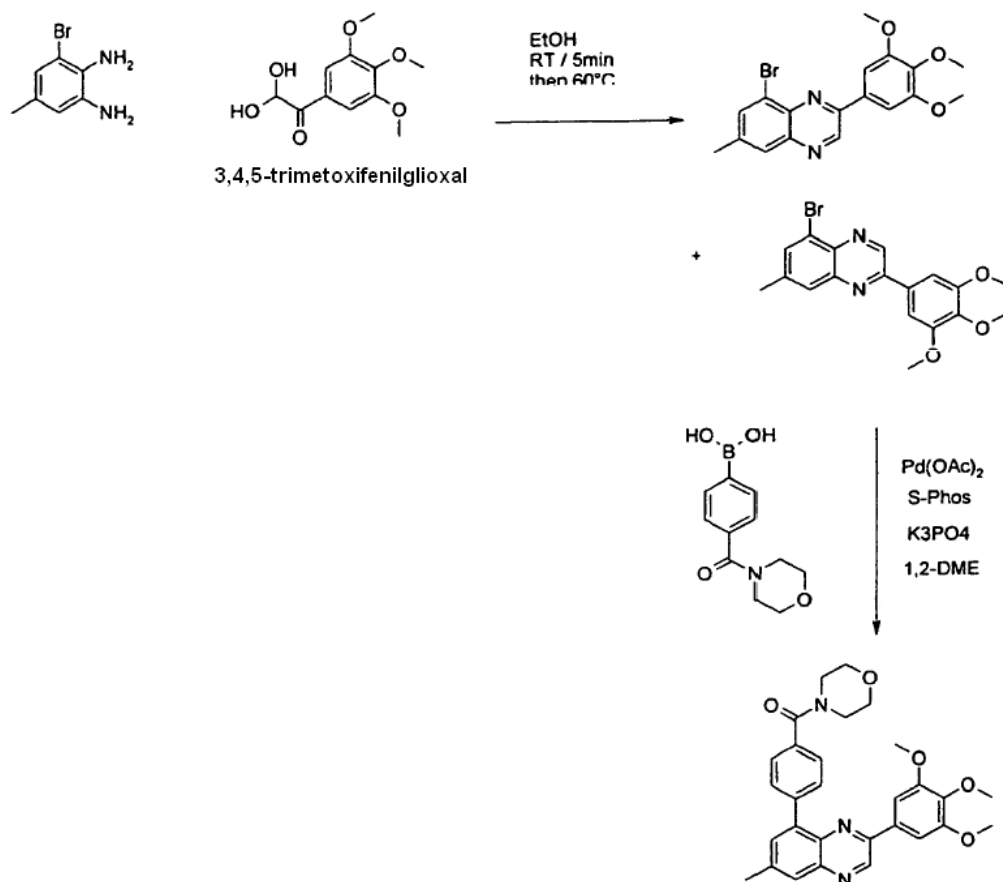
Los compuestos de la invención pueden ser preparados usando, por ejemplo, una reacción de acoplamiento de Suzuki (Miyaura) o análoga, por ejemplo una reacción de Stille. A manera de ilustración, un compuesto divulgado en esta solicitud puede ser preparado de acuerdo con los siguientes esquemas:



Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

Se entenderá que los procesos detallados anteriormente son solamente para propósitos de ilustración de la invención. Un proceso que utiliza reactivos y/o condiciones similares o análogos (por ejemplo, una base, solvente, catalizador, ligando o temperatura de reacción análogos) conocidos para una persona experimentada en la técnica también pueden ser utilizados para obtener un compuesto de la invención.

Cualquier mezcla de productos finales o intermedios obtenidas pueden ser separadas sobre la base de diferencias físico químicas de los constituyentes, de manera conocida, en los productos finales o intermedios puros, por ejemplo por cromatografía, destilación, cristalización fraccionada, o por la formación de una sal si es apropiado o posible bajo las circunstancias.

Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas, tal como se ha descrito aquí anteriormente y de aquí en adelante. Los compuestos pueden ser útiles en la terapia (esto es, el tratamiento, prevención o retardo de la progresión) de enfermedades proliferativas y enfermedades inmunológicas.

El paciente en general será un animal de sangre caliente que requiere tal tratamiento.

La invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, especialmente una cantidad efectiva en el tratamiento de uno de los trastornos antes mencionados, de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración tópica, entérica, por ejemplo oral o rectal, o administración parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Utilizadas para la administración oral pueden ser especialmente tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes y/o lubricantes. Las tabletas también pueden comprender aglomerantes y, si se desea, desintegradores y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. También es posible utilizar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones administrables por vía parenteral o en la forma de soluciones en infusión. Las presentes composiciones farmacéuticas, las cuales pueden si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas se preparan

de una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, confitado, disolución o liofilización y comprenden aproximadamente de 1% a 95%, especialmente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 20%, de ingrediente o ingredientes activos.

5 La dosificación del ingrediente activo que se va a administrar puede depender de una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición que se va a tratar, la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto en particular empleado. Un médico, internista o veterinario de experiencia normal pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición. La precisión óptima en lograr la concentración del fármaco dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco. En general, un compuesto de la invención puede ser aplicado en una dosificación diaria entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg.

15 Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más otros agentes terapéuticos, tomando la terapia de combinación posible la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos que son suministrados o dados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más otros agentes terapéuticos. Un compuesto de la fórmula (II) puede además o adicionalmente ser administrado especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de éstos. La terapia a largo plazo es igualmente posible que es una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, tal como se describió anteriormente. Otros tratamientos posibles son terapia para mantener el estatus del paciente después de la regresión del tumor, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

25 Los agentes terapéuticos para combinación posible son especialmente uno o más compuestos antiproliferativos, citostáticos o citotóxicos, por ejemplo uno o varios agentes seleccionados del grupo que incluye un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, un inhibidor de una proteína quinasa, especialmente de una proteína quinasa de serina/treonina, tal como una proteína quinasa C o de una tirosina proteína quinasa, tal como la tirosina quinasa del receptor de EGF, por ejemplo, Iressa®, la tirosina quinasa del receptor de VEGF, por ejemplo PTK787 o Avastin®, o la tirosina quinasa del receptor PDGF, por ejemplo ST1571 (Glivec®), una citoquina, un regulador de crecimiento negativo, tal como TGF- β o IFN- β , un inhibidor de aromatasas, por ejemplo, letrozol (Femara®) o anastrozol, un inhibidor de la interacción de un dominio SH2 con una proteína fosforilada, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, tales como irinotecan, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, por ejemplo, paclitaxel o una epotilona, agentes alquilantes, antimetabolitos antiproliferativos, tales como gemcitabine o capecitabine, compuestos de platino, tales como carboplatino o cis-platino, bifosfonatos, por ejemplo, AREDIA® o ZOMETA®, y anticuerpos monoclonales, por ejemplo, contra HER², tales como trastuzumab.

35 La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

40 Las siguientes abreviaturas se utilizan en los ejemplos:

AcOH	Ácido acético
DMA	N,N-Dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
EtOH	etanol
H.V.	Alto vacío
KOAc	Acetato de potasio
min	minutos

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaldio(II) diclorometano
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Bis(trifenilfosfina)paldio(II) dicloruro
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de paladio (II)
Ra-Ni	Niquel Raney
R_t	Tiempo de retención
RT	Temperatura ambiente
S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
TFA	Ácido trifluoroacético
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento

Condiciones de HPLC

A:

Sistema	Agilent 1100 Series con Waters Micromass ZQ
Columna	XBridge C18 2.5 micrones, 3 x 30 mm
Eluyentes	A: H_2O , B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1% de TFA
Rata de flujo	1.4-2.4 mL/min
Gradiente	10-90% B en 2.4 min

B:

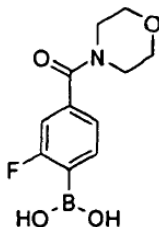
Sistema	Agilent 1100 Series
Columna	Macherey-Nagel CC125/4 Nucleosil 100-3 C18 HD
Temperatura de Columna	30 °C
Eluyentes	A: H_2O , B: acetonitrilo, conteniendo ambos 0.1% de TFA
Rata de flujo	1.0 mL/min
Gradiente	2-100% B en 7.0 min

Preparación de compuestos que se inician con ácido borónico y éster borónico

- 5 Las siguientes preparaciones ilustran la síntesis de ácidos borónicos o ésteres borónicos utilizados en la preparación de los Ejemplos. Si no se especifica, los ácidos o los ésteres borónicos se obtienen a partir de una fuente comercial. Los ésteres aril borónicos se preparan de acuerdo con un procedimiento modificado de Miyaura et al., J.Org.Chem. 1995, 60, 7508-7510 a partir de sus correspondientes haloarenos.

Preparación 1

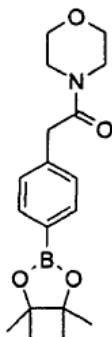
(Ácido 2-fluoro-fenil 4-borónico)-morfolín-4-il-metanona:



- 5 Un tubo de microondas se carga con 1.499 g (5,2 mmol) de (4-Bromo-3-fluoro-fenil) -morfolin-4-il-metanona (CAS 897016-95-4), 1.48 g (5.71 mmol) bis(pinacolato)diboro, 127 mg (0.15 mmol) PdCl₂ (dppf). CH₂Cl₂ y 1.02 g (10.4 mmol) de KOAc. Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agregan 6 ml de DMA seco. La mezcla de reacción se calienta entonces a 80°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se reextrae dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera saturada, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacío para producir, después de secar en HV, el compuesto del título el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Nota: el éster borónico se hidroliza en su ácido borónico correspondiente bajo las condiciones de la reacción.

Preparación 2

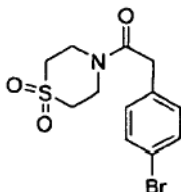
1-Morfolin-4-il-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etanona



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 2-(4-Bromo-fenil) -1-morfolin-4-iletanona (CAS 349428-85-9).

Preparación 3:

2-(4-Bromo-fenil) -1-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -etanona

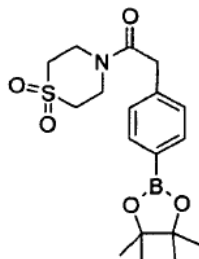


- 20 Una solución de 1.17 g (5 mmol) (4-Bromo-fenil) -acetilo cloruro (CAS 37859-24-8) en 25 ml de CH₂Cl₂ se agrega gota a gota a una solución de 710 mg (5.25 mmol) de tiomorfolina 1,1-dióxido en 25 ml de CH₂Cl₂. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se somete a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se reextrae dos

veces con CH_2Cl_2 . La solución orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra en vacuo para producir el compuesto del título en forma de un residuo amarillo claro.

Preparación 4

1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etanona

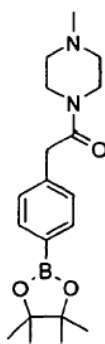


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 2-(4-Bromo-fenil) -1-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il) -etanona (como se prepara en la Preparación 3).

Preparación 5:

1-(4-Metil-piperazin-1-il) -2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etanona

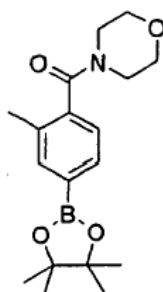


10

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 2-(4-Bromo-fenil) -1-(4-metil-piperazin-1-il) -etanona (CAS 349430-56-4).

Preparación 6:

[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -morfolin-4-il-metanona

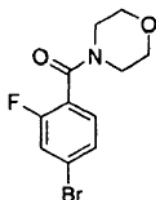


15

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-metilfenil) - morfolin-4-il-metanona (CAS 276677-17-9)

Preparación 7:

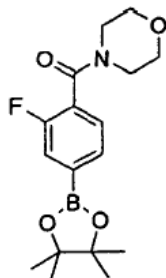
(4-Bromo-2-fluoro-fenil) -morfolin-4-il-metanona



- 5 Una solución de 3.8 ml (44 mmol) de cloruro de oxalilo en 30 ml de CH_2Cl_2 se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo de 4.88 g (21.9 mmol) de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico en 180 ml de CH_2Cl_2 . Después de la adición completa, se retira el baño de enfriamiento y se mantiene la agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora hasta sequedad, el residuo incoloro resultante se seca bajo vacío y luego se diluye con 80 ml de CH_2Cl_2 . Esta solución de cloruro de 2-fluoro-4-bromobenzoilo (CAS 151982-51-3) se agrega entonces
- 10 gota a gota a una mezcla de 9.55 ml (54.7 mmol) de diisopropiletilamina, 2.01 ml (23 mmol) de morfolina en 100 ml de CH_2Cl_2 . Después de 1 hora 30, la mezcla de reacción se diluye con agua y se separan las dos fases. La fase acuosa se reextrae con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, salmuera saturada, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtro se concentra en vacío para producir, después de secar en HV, el compuesto del título el cual es usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Preparación 8:

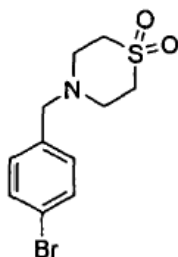
[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -morfolin-4-il-metanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-fluorofenil) -morfolin-4-il-metanona (tal como se obtiene en la Preparación 7)

20 Preparación 9:

4-(4-Bromo-bencil) -tiomorfolina-1,1-dióxido

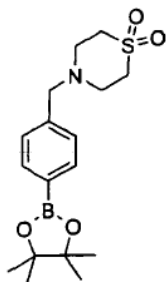


- 2.18 ml (15.5 mmol) de trietilamina se agregan a una suspensión incolora de 1.28 g (5 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo y 944 mg (5.5 mmol) tiomorfolina-1,1-dióxido hidrocloreto en 15 ml de DMF. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se somete a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O . La fase acuosa es reextraída cuatro veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, salmuera saturada, se
- 25

secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacuo para producir, después de secar en HV, el compuesto del título el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 10:

4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -tiomorfolina 1,1-dióxido

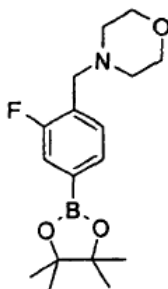


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-bencil) -tiomorfolina -1,1-dióxido (tal como se obtiene en la Preparación 9).

Preparación 11:

4-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -morfolina

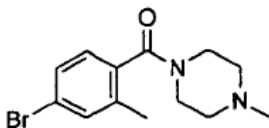


10

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-fluorobencil) -morfolina (CAS 338454-98-1).

Preparación 12:

(4-Bromo-2-metil-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



15

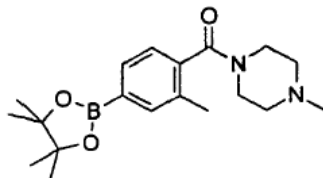
Una solución de 0.850 ml (10 mmol) de cloruro de oxalilo en 20 ml de CH_2Cl_2 se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo de 1.10 g (5 mmol) de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico en 30 ml de CH_2Cl_2 . Después de la adición completa, se retira el baño de enfriamiento y la agitación se mantiene durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evapora hasta sequedad, el residuo incoloro resultante se seca bajo vacío y luego se diluye con 25 ml de CH_2Cl_2 . Esta solución se agrega entonces gota a gota a una mezcla de 1.01 g (10 mmol) de N-metilpiperazina en 25 ml de CH_2Cl_2 . Después de 1 hora 30, la mezcla de reacción se diluye con agua y se separan las dos fases. La fase acuosa es reextraída con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavan sucesivamente con una solución saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera saturada, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado es concentrado en vacuo para producir, después de secar en HV, el compuesto del título el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

25

Preparación 13:

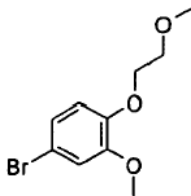
(4-Metil-piperazin-1-il) -[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-metilfenil) -(4-metilpiperazin-1-il) -metanona (tal como se obtiene en la Preparación 12).

Preparación 14:

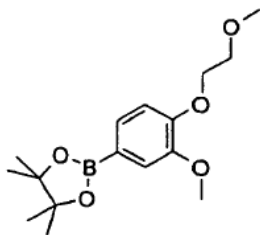
4-Bromo-2-metoxi-1-(2-metoxi-etoxi)-benceno



- 10 2.0 g (9.65 mmol) de 4-bromoguayacol y 1.89 g (5.8 mmol) de Cs_2CO_3 se suspenden en 20.0 ml de DMF seco y 1.02 ml (10.6 mmol) de 2-bromoetilmetiléter se introducen en RT bajo un flujo de argón. La suspensión color pardo pálida resultante se calienta a 100°C durante 15 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa es reextraída con EtOAc. La solución orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra en vacuo para producir el compuesto del título en forma de un residuo amarillo claro.
- 15

Preparación 15:

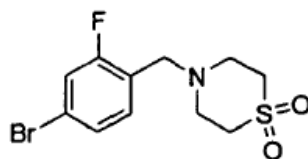
2-[3-Metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



- 20 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-Bromo-2-metoxi¹-(2-metoxietoxi)-benceno (tal como se obtiene en la Preparación 14).

Preparación 16:

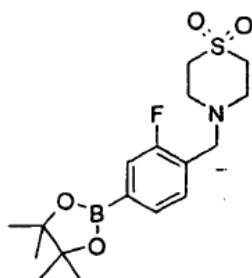
4-(4-Bromo-2-fluoro-bencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-2-fluorobencilo bromuro.

Preparación 17:

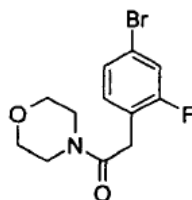
- 5 4-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -tiomorfolina 1,1-dióxido



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-fluorobencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido (tal como se obtiene en la Preparación 16).

Preparación 18:

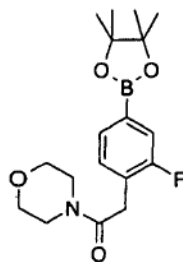
- 10 2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando ácido 4-Bromo-2-fluorofenilacético (CAS 114897-92-6) y morfolina.

Preparación 19:

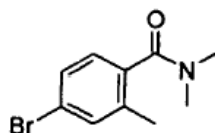
- 15 2-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -1-morfolin-4-il-etanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 2-(4-Bromo-2-fluorofenil) -1-morfolin-4-il-etanona (tal como se obtiene en la Preparación 18).

Preparación 20:

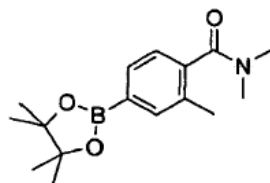
4-Bromo-2,N,N-trimetil-benzamida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando N,N-dimetilamina.

5 Preparación 21:

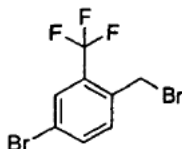
2,N,N-Trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-bromo-2,N,N-trimetilbenzamida (tal como se obtiene en la Preparación 20).

10 Preparación 22:

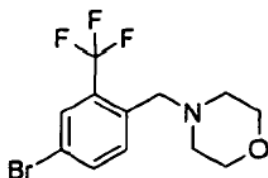
4-bromo-1-bromometil-2-trifluorometil-benceno



15 4-bromo-1-metil-2-trifluorometil-benceno (3 g, 12.55 mmol), N-bromosuccinimida (2.68 g, 15.06 mmol, 1.2 eq) y dibenzoylperóxido (60 mg, 2.5 mmol, 0.02 eq) se agitan en tetracloruro de carbono bajo luz ultravioleta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo es purificado cuidadosamente por cromatografía (sílica gel, hexanos puros) para producir el compuesto en forma de un líquido incoloro.

Preparación 23:

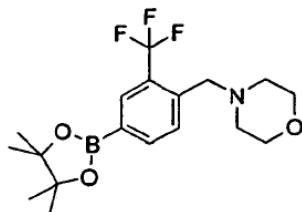
4-(4-bromo-2-trifluorometil-bencil)-morfolina



20 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-bromo-1-bromometil-2-trifluorometil-benceno (tal como se obtiene en la Preparación 22) y morfolina.

Preparación 24:

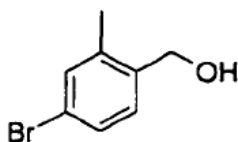
4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil) -[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -2-trifluorometil-benzil] -morfolina



5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencil) -morfolina (tal como se obtiene en la Preparación 23).

Preparación 25:

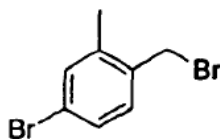
(4-Bromo-2-metil-fenil) -metanol



10 Se disuelve ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5 g, 22.8 mmol) en THF seco (100 ml) y se enfría a 0°C. Se agrega lentamente una solución 1 M de BH₃.THF en THF (34 mL, 34 mmol). La suspensión incolora resultante se agita entonces durante la noche, permitiendo que alcance gradualmente la temperatura ambiente. Se agregan K₂CO₃ sólido (1.1 g) y H₂O (100 ml) a la solución incolora y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales. Se evapora entonces el THF y el residuo se extrae con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lava con HCl 1 N (3 X 50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo da el compuesto del título el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 26

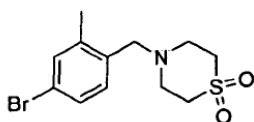
4-Bromo-1-bromometil-2-metil-benceno



20 A una solución de (4-Bromo-2-metil-fenil) -metanol (tal como se obtiene en la preparación 25) (4.58 g, 22.8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se agrega, bajo argón a temperatura ambiente, tetrabromuro de carbono (9.27 g, 27.4 mmol) seguido de trifenilfosfina (7.25 g, 27.4 mmol). La mezcla se agita durante una noche y luego se concentra en vacuo. El residuo crudo se purifica entonces por cromatografía (sílica gel, hexano: EtOAc 25:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite claro.

Preparación 27:

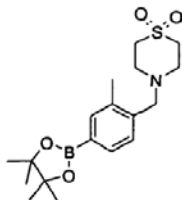
25 4-(4-Bromo-2-metil-bencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-1-bromometil-2-metilbenceno (tal como se obtiene en la Preparación 26).

Preparación 28:

4-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -tiomorfolina 1,1-dióxido

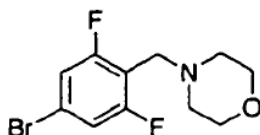


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-metil-bencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido (tal como se obtiene en la Preparación 27).

Preparación 29:

4-(4-Bromo-2,6-difluoro-bencil) -morfolina

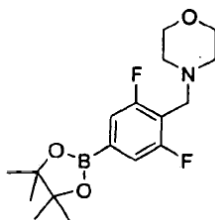


10

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 5-Bromo-2-bromometil-1,3-difluorobenceno (CAS 162744-60-7) y morfolina .

Preparación 30:

4-[2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -morfolina

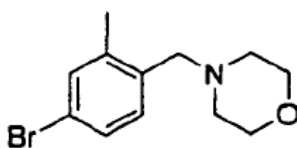


15

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2,6-difluoro-bencil) -morfolina (tal como se obtiene en la Preparación 29).

Preparación 31:

4-(4-Bromo-2-metil-bencil) -morfolina

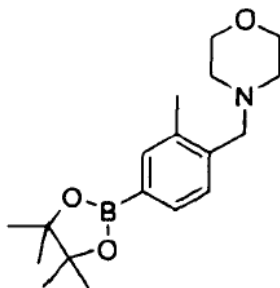


20

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-1-bromometil-2-metilbenceno (tal como se obtiene en la Preparación 26) y morfolina .

Preparación 32:

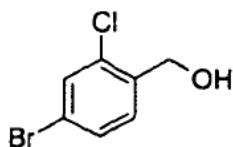
4-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -morfolina



5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-metil-bencil) -morfolina (tal como se obtiene en la Preparación 31).

Preparación 33:

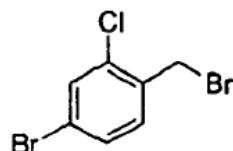
(4-Bromo-2-cloro-fenil) -metanol



10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 25, pero usando ácido 4-bromo-2-clorobenzoico

Preparación 34:

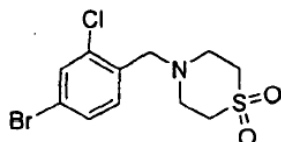
4-Bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno



15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 26, pero usando (4-Bromo-2-clorofenil) -metanol

Preparación 35:

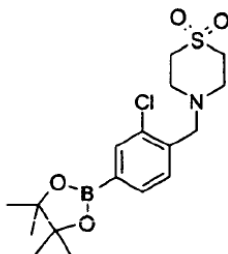
4-(4-Bromo-2-cloro-bencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido



20 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-1-bromometil-2-clorobenceno (tal como se obtiene en la Preparación 34).

Preparación 36:

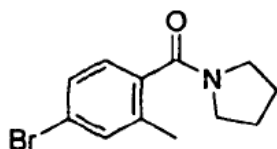
4-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -tiomorfolina 1,1-dióxido



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2-cloro-bencil) -tiomorfolina 1,1-dióxido (tal como se obtiene en la Preparación 35).

Preparación 37:

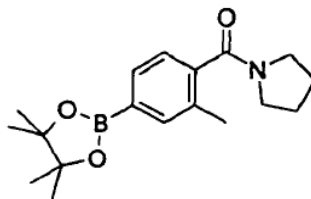
(4-Bromo-2-metil-fenil) -pirrolidin-1-il-metanona



- 10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando pirrolidina.

Preparación 38:

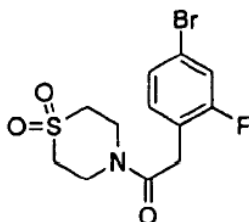
[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -pirrolidin-1-il-metanona



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-metilfenil) -pirrolidin-1-il-metanona (tal como se obtiene en la Preparación 37).

Preparación 39:

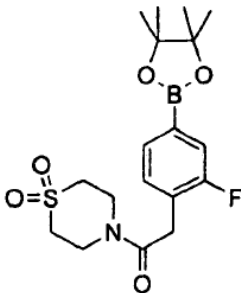
2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil) -1-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -etanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando ácido 4-Bromo-2-fluorofenilacético (CAS 114897-92-6) y tiomorfolina 1,1-dióxido.

Preparación 40:

1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il) -fenil] -etanona

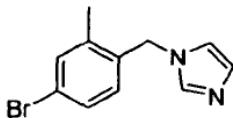


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 2-(4-Bromo-2-fluorofenil) -1-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -etanona (tal como se obtiene en la Preparación 39).

Preparación 41:

1-(4-Bromo-2-metil-bencil) -1H-imidazol

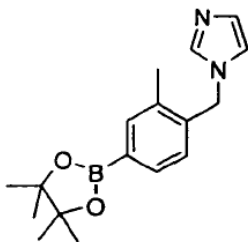


10

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-1-bromometil-2-metilbenceno (tal como se obtiene en la Preparación 26) y imidazol .

Preparación 42:

1-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -1H-imidazol

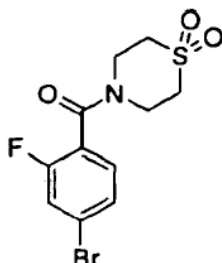


15

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-(4-Bromo-2-metil-bencil) -1H-imidazol (tal como se obtiene en la Preparación 41).

Preparación 43:

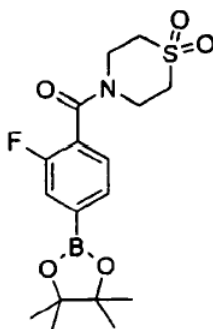
(4-Bromo-2-fluoro-fenil) -(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -metanona



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 7, pero usando tiomorfolina 1,1-dióxido

Preparación 44:

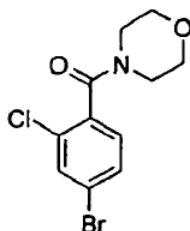
(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona



- 10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-fluorofenil) -(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il) -metanona (tal como se obtiene en la Preparación 43)

Preparación 45:

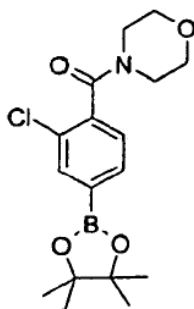
(4-Bromo-2-cloro-fenil) -morfolin-4-il-metanona



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 7, pero usando ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (CAS 59748-90-2)

Preparación 46:

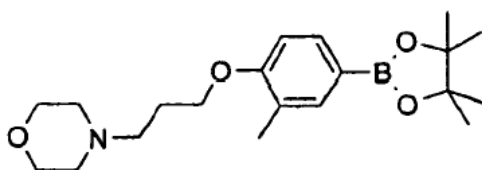
[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil)-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-fenil]-morfolin-4-il-metanona



5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-clorofenil)-morfolin-4-il-metanona (tal como se obtiene en la Preparación 45)

Preparación 47:

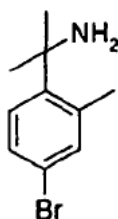
4-{3-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil}-morfolina



10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-[3-(4-Bromo-2-metil-fenoxi)-propil]-morfolina (CAS 434303-70-5)

Preparación 48:

1-(4-Bromo-2-metil-fenil)-1-metil-etilamina



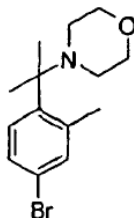
15 En un aparato seco, se introduce tricloruro de cerio (III) ultraseco (5 g, 20.28 mmol) bajo Ar y se agrega THF anhidro (40 ml). La suspensión resultante da una solución lechosa después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente. La mezcla se enfría entonces a -65°C y una solución de MeLi (1.6 M en Et₂O, 12.67 mL, 20.28 mmol) se agrega gota a gota y la suspensión color amarillo canario se agita durante 30 minutos. Se agrega una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (1.365 g, 6.76 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se agita adicionalmente a -65°C durante 4 horas antes de permitir que se caliente hasta -40°C. La suspensión color marrón se detiene mediante la adición de 20 ml de solución de amoníaco al 25% y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se eliminan por filtración sobre un paño de Celita y se lavan tres veces con EtOAc. Los filtrados combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacío para dar el compuesto deseado en forma de un líquido incoloro. R_t = 0.735 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 211 (M-NH₃+1, ⁷⁹Br)⁺.

20

25

Preparación 49:

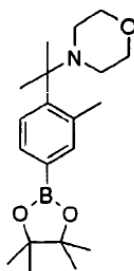
4-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etil] -morfolina



- 5 Una solución de 1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etilamina (preparación 48, 544 mg, 2 mmol), 2,2'-dibromodietiléter (579.8 mg, 2.5 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1,027 ml, 6 mmol) en DMF (7 ml) se calienta hasta 100°C durante 16 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se reextrae dos veces, las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía instantánea (sílica gel, CH₂Cl₂: EtOAc = 1:0 => 0:1)
- 10 para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, R_t = 0.786 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50mm. 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 298 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

Preparación 50:

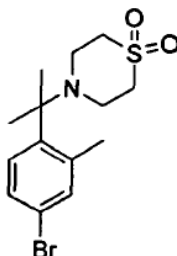
4-{1-Metil-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etil}-morfolina



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etil] -morfolina (preparación 49)

Preparación 51:

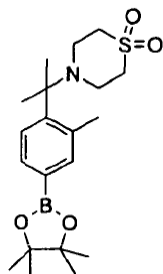
4-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etil] -tiomorfolina 1,1-dióxido



- 20 Una solución de 1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etilamina (preparación 48, 544 mg, 2 mmol), vinil sulfona (200 µl, 2 mmol) en EtOH (8 ml) se calienta a 100°C durante 6 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El EtOH se retira bajo HV y el residuo se purifica por cromatografía instantánea (sílica gel, CH₂Cl₂: EtOAc = 1:0 => 0:1)
- 25 para producir el compuesto del título en forma un sólido rosa pálido, R_t = 1.231 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O , 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 346 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

Preparación 52:

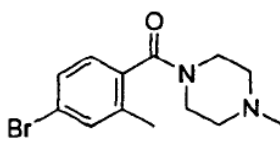
4-{1-Metil-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etil}-tiomorfolina 1,1-dióxido



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-[1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -1-metil-etil] -tiomorfolina 1,1-dióxido (preparación 51)

Preparación 53:

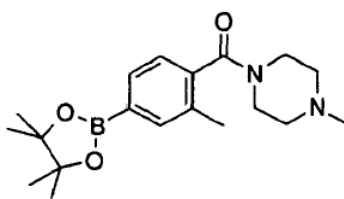
4-Bromo-2-metil-fenil) -(4-etil-piperazin-1-il) -metanona



- 10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando N-etilpiperazina

Preparación 54:

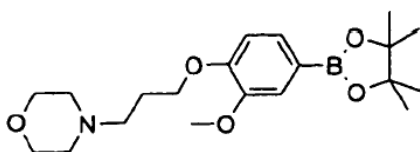
4-Etil-piperazin-1-il) -[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona



- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-Bromo-2-metilfenil) -(4-etilpiperazin-1-il) -metanona (tal como se obtiene en la Preparación 53).

Preparación 55:

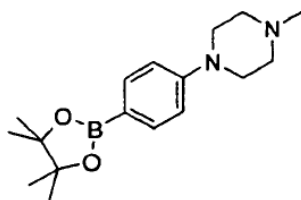
4-{3-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenoxi]-propil}-morfolina



Una solución de 4-(3-Cloro-propil) -morfolina (460 mg, 2.75 mmol), Cs_2CO_3 (493 mg, 1.515 mmol) y 2- Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenol (703 mg, 2.75 mmol) en DMF seco (15 ml) se calienta a 80°C bajo argón durante 24 horas y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se elimina el DMF bajo HV y el residuo se retomar en EtOAc y se lava con agua desionizada. La fase acuosa se reextrae con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera saturada, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran bajo vacío hasta sequedad. Después de secar bajo HV, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido, $R_t = 0.878$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 m/min): MS: 378 (M+1)⁺.

Preparación 56:

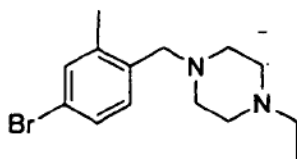
10 1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -piperazina



A una solución enfriada (-78°C) de 1-(4-Bromo-fenil) -4-metil-piperazina (8.05 g, 31.54 mmol, CAS 130307-08-3) en THF seco (500 ml) se agregan gota a gota 28 ml de una solución de n-BuLi (2.5 M en hexanos, 69 mmol). Después de 1 hora, se introduce 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (13.1 ml, 63.1 mmol) en solución en THF seco (20 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye entonces con 200 ml de una solución saturada de NH_4Cl y la puedeor parte del THF se elimina por evaporación. El residuo se diluye con EtOAc y se separan las fases. La fase acuosa se reextrae tres veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces con agua desionizada, una vez con salmuera saturada, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran en vacío. El residuo es purificado por cromatografía (sílica gel, CH_2Cl_2 / EtOH 9:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, $R_t = 0.851$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 303 (M+1)⁺.

Preparación 57:

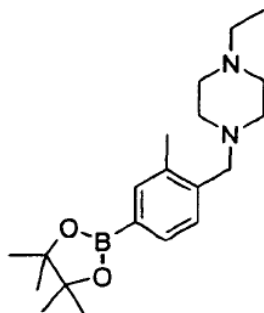
1-(4-Bromo-2-metil-bencil) -4-etil-piperazina



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 4-Bromo-1-bromometil-2-metilbenceno (tal como se obtiene en la Preparación 26) y N-etilpiperazina

Preparación 58:

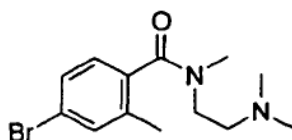
1-Etil-4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -piperazina



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-(4-Bromo-2-metil-bencil) -4-etilpiperazina (tal como se obtiene en la Preparación 57).

Preparación 59:

4-Bromo-N-(2-dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-benzamida

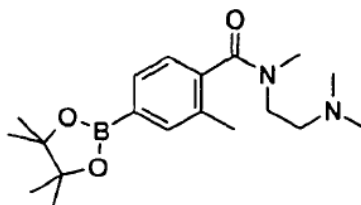


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando N,N,N'-Trimetil-etano-1,2-diamina

Preparación 60:

N-(2-Dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzamida

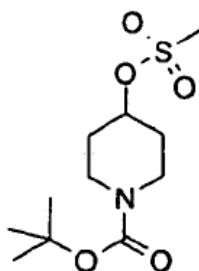


10

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-Bromo-N-(2-dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-benzamida (tal como se obtiene en la Preparación 59).

Preparación 61:

Tert butil éster del ácido 4-Metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico

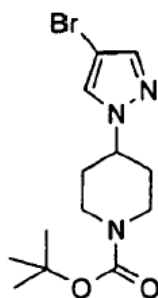


15

- 5 A una solución en agitación de tert-butil éster del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (25.55 g, 123 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml), enfriado a 0°C , se agrega lentamente Et_3N (18.95 ml, 135.4 mmol) seguido por cloruro de metano sulfonilo (9.569 ml, 123.14 mmol) y DMAP (152 mg, 1.23 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se diluye con CH_2Cl_2 y se separan las fases. La fase acuosa es reextraída 3x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. Por concentración, el compuesto deseado precipita y es recolectado por filtración para producir, después de secado en HV, el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

Preparación 62

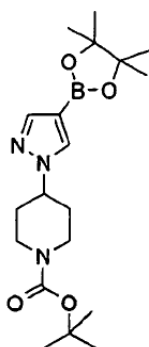
Tert butil éster del ácido 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico



- 10 Se agrega NaH (60% en aceite mineral, 1.36 g, 34 mmol) porción a porción a una solución en agitación de 4-bromopirazol (4.58 g, 30.9 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0°C y se agrega el tert-butil éster del ácido 4-Metanosulfoniloxi-piperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la preparación 61, 8.62 g, 30.9 mmol). La suspensión pálida resultante se calienta a 100°C durante 1 hora. La reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado es concentrado en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 120 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente de hexanos: TBDME desde 1:00 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, $R_t = 1.213$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min): MS: 330 ($\text{M}+1$, ^{79}Br)⁺.
- 15
- 20

Preparación 63:

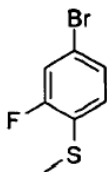
Tert-butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico



- 25 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando tert butil éster del ácido 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina -1-carboxílico (tal como se obtiene en la Preparación 62).

Preparación 64:

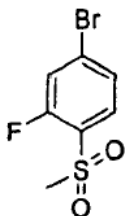
4-Bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno



- 5 A una solución en agitación de 2-fluorotioanisol (5.12 g, 35.3 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) se agrega gota a gota una solución de dibromo (1.8 ml, 35.51 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). Después de la adición completa, la solución roja se vierte sobre una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae varias veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía (sílica gel, n-hexanos / CH_2Cl_2 9:1) para producir el compuesto del título, $R_t = 1.324$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min).

Preparación 65:

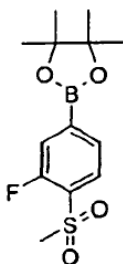
- 10 4-Bromo-2-fluoro-1-metanosulfonil-benceno



- 15 En un tubo sellable de 50 ml se introduce 4-Bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno (tal como se obtiene en la preparación 63, 5 g, 22.6 mmol) seguido por 4.6 ml de AcOH . 9.3 ml de solución al 30% de H_2O_2 en H_2O , que se agrega a temperatura ambiente. El tubo se sella y la solución bifásica incolora resultante se agita a 100°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, el pH del medio se hace básico con NaHCO_3 sólido y luego se extrae con CH_2Cl_2 varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El compuesto del título se obtiene como un sólido incoloro, $R_t = 0.916$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min)

- 20 Preparación 66:

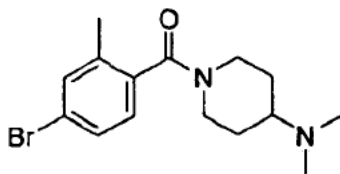
2-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil) -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 56, pero usando 4-Bromo-2-fluoro-1-metanosulfonilbenceno (tal como se obtiene en la Preparación 65).

- 25 Preparación 67:

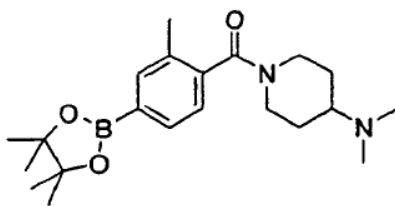
(4-Bromo-2-metil-fenil) -(4-dimetilamino-piperidin-1-il) -metanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando dimetil-piperidin-4-il-amina

Preparación 68:

(4-Dimetilamino-piperidin-1-il) -[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona

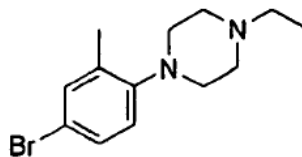


5

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-2-metilfenil) -(4-dimetilamino-piperidin-1-il) -metanona (tal como se obtiene en la Preparación 67).

Preparación 69:

1-(4-Bromo-2-metil-fenil) -4-etil-piperazina



10

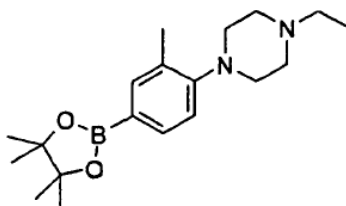
4-(4-Etil-piperazin-1-il) -3-metil-fenilamina (1.3 g, 6 mmol) en ácido bromhídrico (61% en H₂O, 9,2 ml, 70 mmol) se diazotiza a 0°C con nitrito de sodio (443 mg, 6.42 mmol) en 2.3 ml de H₂O y la mezcla se vierte en una solución de bromuro cobre (I) (1.84 g, 12.5 mmol) en ácido bromhídrico (61% en H₂O, 7.7 ml, 58.8 mmol) a 0°C. El baño de enfriamiento se retira entonces y la mezcla se calienta a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se basifica con una solución 2M de NaOH y se diluye con CH₂Cl₂. Después de la separación, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 120 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂: EtOH :NH₃ 90:9:1 de 1:0 => 4:6) para producir el compuesto del título en forma de un sólido color pardo pálido, R_t = 0.878 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min): MS: 283 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

15

20

Preparación 70:

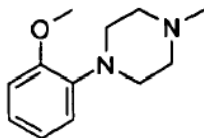
1-Etil-4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -piperazina



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-(4-Bromo-2-metoxi-fenil) -4-etilpiperazina (tal como se obtiene en la Preparación 69).

Preparación 71:

1-(2-Metoxi-fenil) -4-metil-piperazina



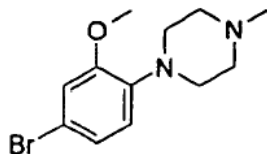
5

Se agrega formaldehído (1.84 ml en solución) a una solución de 1-(2-metoxifenil)piperazina (4.77 g, 24.3 mmol) en 1,2-dicloroetano. Se agrega entonces por porciones NaHB (OAc)₃ (7.59 g, 34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se detiene por la adición de solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae varias veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, R_t = 0.615 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 207 (M+1)⁺.

10

Preparación 72:

15 1-(4-Bromo-2-metoxi-fenil) -4-metil-piperazina



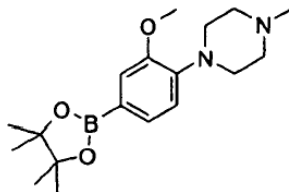
20

25

Una solución de bromo (1.24 ml, 24.2 mmol) en 9.7 ml de AcOH se agrega gota a gota a una solución enfriada (cerca de 5°C) de 1-(2-Metoxi-fenil) -4-metil-piperazina (tal como se obtiene en la preparación 71, 5 g, 24.2 mmol) en AcOH (87 ml). Después de la adición completa, el baño de enfriamiento se retira y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La solución violeta oscura se concentra en vacuo, se agregan 20 ml de agua desionizada y el pH se ajusta a básico con solución de NaOH al 20%. La mezcla se extrae varias veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 120 g en un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente CH₂Cl₂ / CH₂Cl₂: EtOH :NH₃ 90:9:1 de 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite color pardo oscuro, R_t = 0.767 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 285 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

Preparación 73:

1-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -4-metil-piperazina

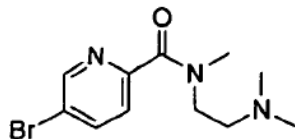


30

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-(4-Bromo-2-metoxi-fenil) -4-metil-piperazina (tal como se obtiene en la Preparación 72).

Preparación 74:

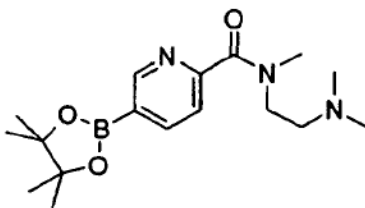
Ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando N,N,N'-Trimetil-etano-1,2-diamina y ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico

5 Preparación 75:

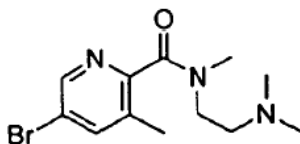
Ácido 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina-2-carboxílico (2-dimetilaminoetil) -metil-amida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando ácido 5-Bromo-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida (tal como se obtiene en la Preparación 74).

10 Preparación 76:

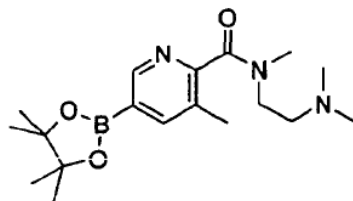
Ácido 5-Bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando N,N,N'-Trimetil-etano-1,2-diamina y ácido 5-Bromo-3-metil-piridina-2-carboxílico

15 Preparación 77:

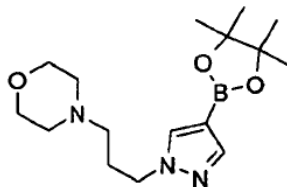
Ácido 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metilamida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando ácido 5-Bromo-3-metilpiridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida (tal como se obtiene en la Preparación 76).

Preparación 78:

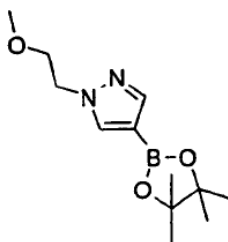
4-{3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -prorazo}-morfolina



5 Una solución de 4-(3-Cloro-propil) -morfolina (702 mg, 4.2 mmol), Cs_2CO_3 (753 mg, 2.31 mmol) y 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol (832 mg, 4.2 mmol) en 5 ml de DMF seco se calienta a 80°C bajo argón durante 24 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente. El DMF se elimina bajo HV y el residuo se retoma en EtOAc y se lava con agua desionizada. La fase acuosa es reextraída con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera saturada, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran bajo vacío hasta sequedad. Después de secar bajo HV, el compuesto del título se obtiene en forma de un aceite naranja pálido, $R_t = 0.728$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 322 ($\text{M}+1$)⁺.

Preparación 79:

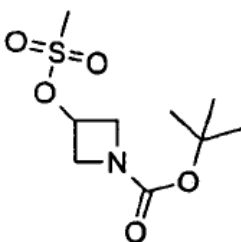
1-(2-Metoxi-etil) -4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 78, pero usando 2-cloroetilo metil éter.

15 Preparación 80:

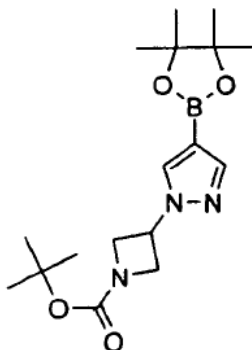
Tert-butil éster del ácido 3-Metanosulfonilo-azetidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 61, pero usando tert-butil éster del ácido 3-Hidroxi-azetidina-1-carboxílico.

Preparación 81:

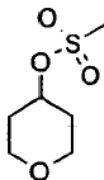
Tert-butil éster del ácido 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il] -azetidina-1-carboxílico



- 5 Se agrega NaH (60% en aceite mineral, 222 mg, 5,6 mmol) porción a porción a una solución en agitación de 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol (1.10 g, 5.56 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0°C y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se agrega entonces gota a gota una solución del tert-butil éster del ácido 3-Metanosulfonilo-azetidina-1-carboxílico (como se obtiene en la preparación 80, 1.39 g, 5.56 mmol) en DMF (3 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se calienta a 95°C durante 5 horas. La reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo.
- 10 El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 40 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) para producir el compuesto del título en forma de una espuma incolora, R_t = 1.200 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 350 M+1)⁺.

Preparación 82:

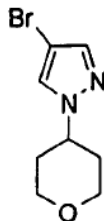
- 15 Tetrahidro-piran-4-il éster del ácido Metanosulfónico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 61, pero usando Tetrahidro-piran-4-ol.

Preparación 83:

4-Bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il) -1H-pirazol

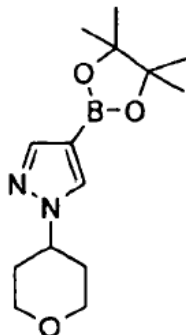


20

El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 62, pero usando ácido Metanosulfónico tetrahidropiran-4-il éster (tal como se obtiene en la Preparación 82).

Preparación 84:

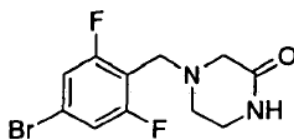
1-(Tetrahidro-piran-4-il) -4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-Bromo-1-(tetrahidro-piran-4-il) -1Hpirazol (tal como se obtiene en la Preparación 83).

5 Preparación 85:

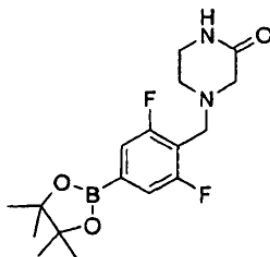
4-(4-Bromo-2,6-difluoro-bencil) -piperazin-2-ona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 9, pero usando 5-Bromo-2-bromometil-1,3-difluorobenceno (CAS 162744-60-7) y Piperazin-2-ona.

10 Preparación 86:

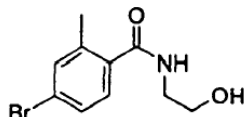
4-[2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -bencil] -piperazin-2-ona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-2,6-difluoro-bencil) -piperazin-2-ona (tal como se obtiene en la Preparación 85).

Preparación 87:

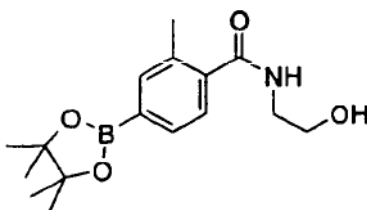
4-Bromo-N-(2-hidroxi-etil) -2-metil-benzamida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando 2-aminoetanol

Preparación 88:

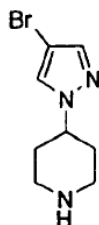
5 N-(2-Hidroxi-etil) -2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzamida



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-Bromo-N-(2-hidroxi-etil) -2-metilbenzamida (tal como se obtiene en la Preparación 87).

Preparación 89:

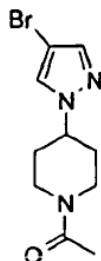
10 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina



Una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (13.5 ml, 54 mmol) se agrega a una solución de tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina -1-carboxílico (como se obtiene en la preparación 62, 5.92 g, 17.94 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La suspensión se filtra sobre una frita Por. 4 y la torta se disuelve en EtOAc. Se agrega una solución saturada de NaHCO₃ y se separan las fases. La fase acuosa se extrae 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa, y produce el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido, R_t = 0.582 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 330 (M+1, ⁷⁹Br)⁺

Preparación 90:

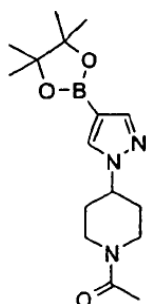
1-[4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidin-1-il] -etanona



- 5 Se agrega gota a gota cloruro de acetilo (312 μ l, 4.35 mmol), bajo agitación a 0°C, a una solución de 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina (tal como se obtiene en la preparación 89, 1 g, 4.34 mmol), Et₃N (1.824 ml, 13.04 mmol) en CH₂Cl₂. El baño de enfriamiento se retira entonces y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La mezcla se diluye entonces con agua desionizada y se separan las fases. La fase orgánica se lava varias veces con agua desionizada y la capa acuosa se reextrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado es concentrado en vacuo. El residuo se utiliza
- 10 sin purificación adicional en la siguiente etapa, y produce el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, R_t = 0.786 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 272 (M+1, ⁷⁹Br)⁺

Preparación 91:

1-{4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidin-1-il}-etanona



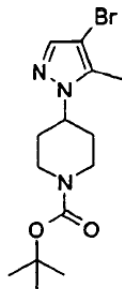
- 15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-[4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidin-1-il] -etanona (tal como se obtiene en la Preparación 90).

Preparación 92 y 93:

- 20 Se agrega NaH (60% en aceite mineral, 410 mg, 10.2 mmol) gota a gota a una solución en agitación de 4-bromo-3-metilpirazol (1.69 g, 10.2 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a 0°C y se agrega tert-butil éster del ácido 4-Metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la preparación 61, 2.839 g, 10.16 mmol). La suspensión pálida resultante se calienta a 95°C durante 1 hora. La reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 120 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente hexanos: TBDME de 1:0 => 1:1)
- 25 para producir los dos regioisómeros identificados por la preparación 92 y preparación 93.

Preparación 92

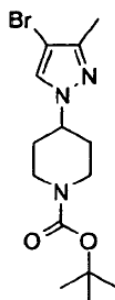
Tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-5-metil-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico



5 $R_t = 1.252$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 344 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

Preparación 93:

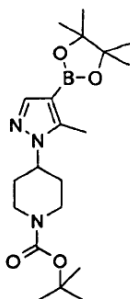
Tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico



10 $R_t = 1.247$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 344 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

Preparación 94:

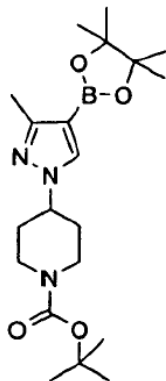
Tert-butil éster del ácido 4-[5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico



15 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-5-metil-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la Preparación 92).

Preparación 95:

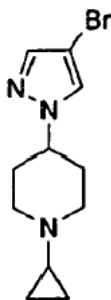
Tert-butil éster del ácido 4-[3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-3-metil-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la Preparación 93).

5 Preparación 96:

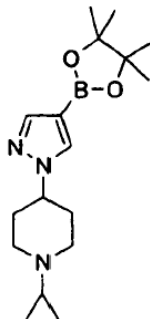
4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -1-ciclopropil-piperidina



- Se agrega gota a gota ácido acético (1.258 ml, 21.98 mmol), bajo agitación a temperatura ambiente, a una solución de 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina (tal como se obtiene en la preparación 89, 1.686 g, 7.327 mmol) y [(1-etoxi¹-ciclopropil)oxi]trimetilsilano (2.210 ml, 10.99 mmol) en MeOH (20 ml). Se agrega entonces cianoborohidruro de sodio (775 mg, 11.7) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se calienta entonces a 60°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentra en vacuo y el residuo se disuelve en EtOAc y se diluye con NaHCO₃ saturado. Después de la separación, se reextrae la fase acuosa 3X con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo.
- El residuo se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa, para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, R_t = 0.618 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 270 (M+1, ⁷⁹Br)⁺

Preparación 97:

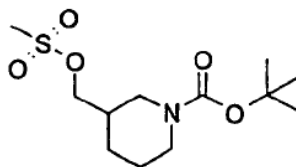
1-Ciclopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il]-piperidina



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 4-(4-Bromo-pirazol-1-il) -1-ciclopropilpiperidina (tal como se obtiene en la Preparación 96).

5 Preparación 98:

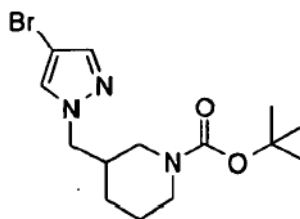
Tert-butil éster del ácido (rac)-3-Metanosulfoniloximetil-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 61, pero usando tert-butil éster del ácido 3-Hidroximetil-piperidina-1-carboxílico.

10 Preparación 99:

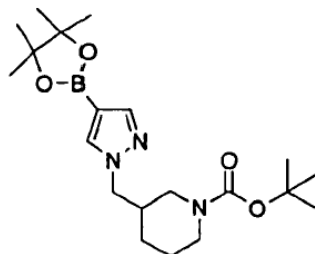
Tert-butil éster del ácido (rac)-3-(4-Bromo-pirazol-1-ilmetil) -piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 62, pero usando tert-butil éster del ácido (rac)-3-Metanosulfoniloximetilpiperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la Preparación 98).

Preparación 100:

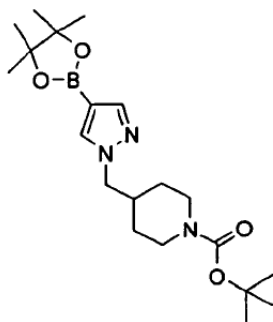
Tert-butil éster del ácido (rac)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico



- 5 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando tert-butil éster del ácido (rac)-3-(4-Bromo-pirazol-1-ilmetil) -piperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la Preparación 99).

Preparación 101:

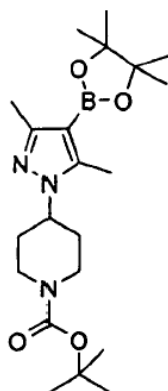
Tert-butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico



- 10 El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 100, pero usando tert butil éster del ácido 4-(4-Bromo-pirazol-1-ilmetil) -piperidina-1-carboxílico (obtenido de manera análoga a la preparación 99 de tert-butil éster del ácido 4-Metanosulfoniloximetilpiperidina-1-carboxílico).

Preparación 102:

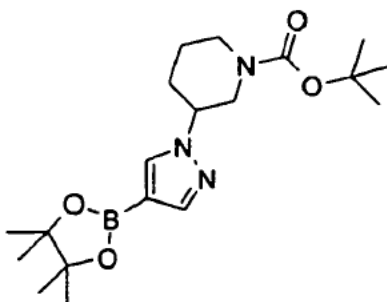
- 15 Tert-butil éster del ácido 4-[3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-3,5-dimetil-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico (obtenido de manera análoga a la preparación 92 de 4-Bromo-3,5-dimetil-1Hpirazol).

Preparación 103:

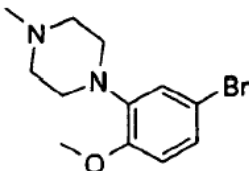
- 5 Tert-butil éster del ácido (rac)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 100, pero usando tert-butil éster del ácido (rac)-3-(4-Bromo-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico (obtenido de manera análoga a la preparación 99 de tert-butil éster del ácido (rac)-3-Metanosulfonilo-piperidina-1-carboxílico).

- 10 Preparación 104:

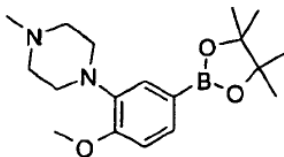
1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil) -4-metil-piperazina



- 15 Una mezcla de 5-bromo-2-metoxianilina (2.00 g, 9.60 mmol) y bis(2-cloroetil) -metilamina hidrocloreto (2.04 g, 10.4 mmol) en xileno (40 ml) se calienta a reflujo (155°C, baño de aceite) durante 29 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa de xileno se lava con H₂O (3x). La capa orgánica se descarta y el pH de la capa acuosa se ajusta a pH > 13. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), filtran, concentran bajo presión reducida y se colocan bajo HV durante la noche para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo, R_t = 4.8 min (Condiciones de HPLC B); MS: 287 (M+1)⁺

Preparación 105:

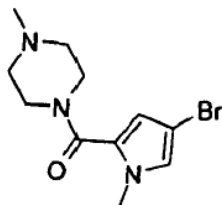
- 20 1-[2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil] -4-metil-piperazina



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando 1-(5-Bromo-2-metoxi-fenil) -4-metil-piperazina (tal como se obtiene en la Preparación 104).

Preparación 106:

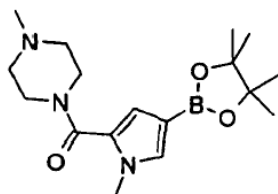
(4-Bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 12, pero usando ácido 4-Bromo-1-metil-1 H-pirrole-2-carboxílico.

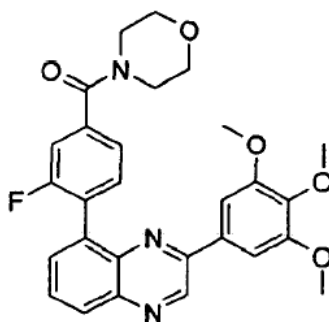
5 Preparación 107:

(4-Metil-piperazin-1-il) -[1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirrol-2-il] -metanona



El compuesto del título se obtiene de manera análoga a la Preparación 1, pero usando (4-Bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona (tal como se obtiene en la Preparación 106).

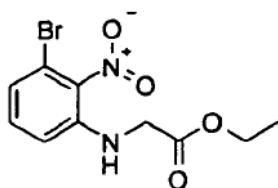
10 Ejemplo 1: {3-Fluoro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il-fenil]-morfolin-4-il-metanona.



Un tubo de microondas se carga con 50 mg (0.133 mmol) de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxifenil) -quinoxalina, 50.6 mg (ca. 0.140 mmol) de (ácido 2-fluoro-fenil 4-borónico)-morfolin-4-il-metanona, 5.1 mg (0.012 mmol) de S-Phos, 87 mg (0.4 mmol) de K_3PO_4 y 0.9 mg (0.004 mmol) de $Pd(OAc)_2$. Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agrega 3 ml de una mezcla que consiste de 36 μ l de agua desionizada en 15 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se calienta entonces a 105°C durante 2 horas 30 minutos. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se vierte sobre una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrae 3X con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía (sílica gel, CH_2Cl_2 : EtOH = 95:5 => 4:6) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo, R_t = 1.132 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 500 ($M+1$)⁺.

Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

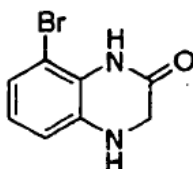
Etapa 1.1: Etil éster del ácido (3-Bromo-2-nitro-fenilamino)-acético



5

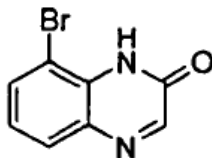
9.90 g (69.6 mmol) de clorhidrato de etilglicinato se suspende bajo argón en 100 ml de DMA seco. Se agregan entonces a temperatura ambiente 24.3 ml (139 mmol) de diisopropiletilamina y 10.21 g (46.4 mmol) de 2-bromo-6-fluoronitrobenceno. La solución naranja se calienta entonces a 80°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte sobre agua enfriada con hielo y la suspensión se recolecta por filtración para producir, después del secado en HV a 50°C, el compuesto del título en forma de un sólido naranja oscuro, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 1.2: 8-Bromo-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona.



10 10.33 g (ca. 25.9 mmol) etil éster del ácido (3-Bromo-2-nitro-fenilamino)-acético se hidrógenoa en presencia de 2.84 g de Ra-Ni (B113W EtOH, Degussa) en 340 ml de THF: EtOH = 1:1 durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtra en hyflo y el filtrado se concentra en vacuo. Se obtiene una mezcla del compuesto del título con etil éster del ácido (2-Amino-3-bromo-fenilamino)-acético no ciclizado y se utiliza como se obtiene en la siguiente etapa sintética.

Etapa 1.3: 8-Bromo-1H-quinoxalin-2-ona.

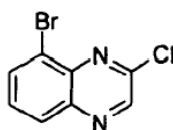


15

Se carga un tubo sellable con 4.99 g (39.549 mmol) de una mezcla de 8-Bromo-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona con etil éster del ácido (2-Amino-3-bromo-fenilamino)-acético (tal como se obtiene en la etapa 1.2). Se agregan 50 ml de una solución 1 M de NaOH y 12.1 ml de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%. El tubo se sella y se calienta a 95°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, se agregan lentamente 50 ml de una solución de 1 M de HCl y el sólido color pardo se recolecta por filtración, para producir, después de secado en HV a 50°C, el compuesto del título el cual se utiliza sin purificación adicional.

20

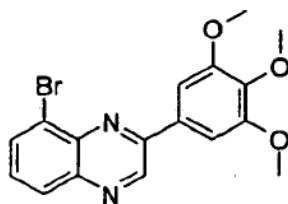
Etapa 1.4: 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina.



25

Una mezcla de 2.0 g (ca. 7.64 mmol) 8-Bromo-1H-quinoxalin-2-ona y 36 ml de POCl₃ se calienta a 50°C durante 16 horas. Después del enfriamiento, se evapora el exceso de POCl₃, se agrega entonces agua y se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con agua, NaHCO₃, salmuera saturada, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado es concentrado al vacío. El residuo es purificado por cromatografía (sílicagel, hexano: CH₂Cl₂ = 7:3 => 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido, MS: 243 (M)⁺

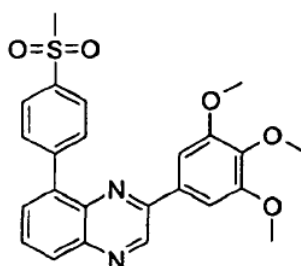
Etapla 1.5: 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina.



5 Un tubo de microondas se carga con 30 mg (0.123 mmol) de 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina, 26.4 mg (0.123 mmol) de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico, 40 mg (0,370 mmol) de Na_2CO_3 y 4.4 mg (0,0037 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agregan 1.5 ml de DMF seco. La mezcla de reacción se calienta entonces hasta 105°C durante 15 horas. Después de enfriar, la suspensión amarilla se vierte sobre agua desionizada y se filtra. Después de secar bajo H.V. a 50°C, el residuo se purifica por cromatografía (sílicagel, hexano: EtOAc = 100 => 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, $R_t = 1.294$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 375 (M^+).

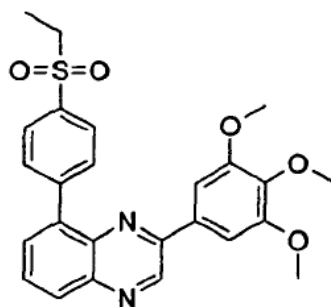
Utilizando los mismos medios sintéticos como los descritos en el Ejemplo 1, la reacción de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados llevan a los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 2: 8-(4-Metanosulfonil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina

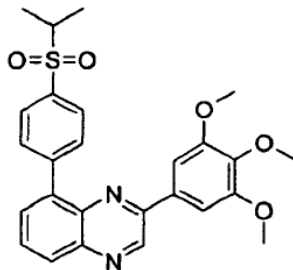


15 $R_t = 1.142$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 451 ($\text{M}+1$)⁺.

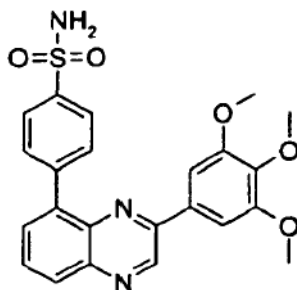
Ejemplo 3: 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina



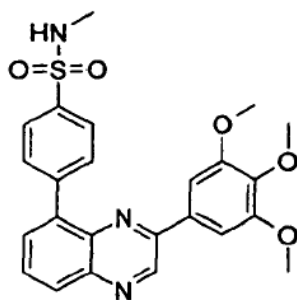
20 $R_t = 1.061$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 465 ($\text{M}+1$)⁺.

Ejemplo 4: 8-[4-(Propane-2-sulfonyl)-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalina

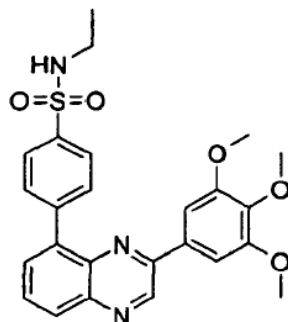
$R_t = 1.217$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 479 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 5: 4-[3-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-quinoxalin-5-il]-bencenosulfonamida

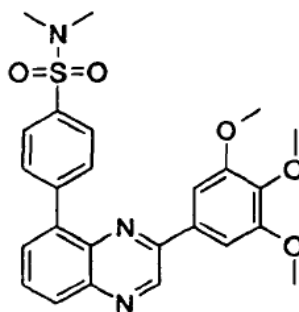
$R_t = 1.049$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 452 (M+1)⁺.

Ejemplo 6: N-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalin-5-il]-bencenosulfonamida

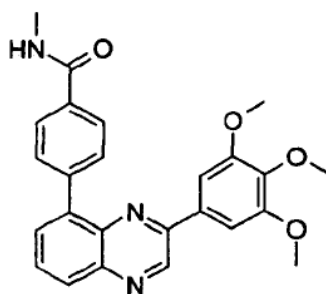
$R_t = 1.144$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 466 (M+1)⁺.

Ejemplo 7: N-Etil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida

$R_t = 1.061$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 480 (M+1)⁺.

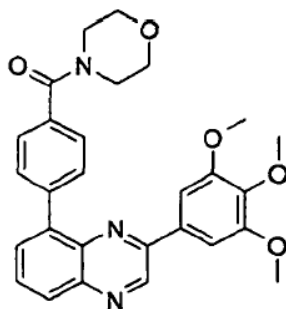
5 Ejemplo 8: N,N-Dimetil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida

$R_t = 1.061$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 480 (M+1)⁺.

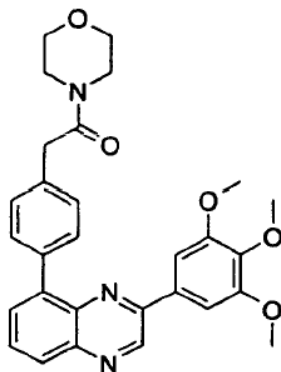
Ejemplo 9: N-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -benzamida

10

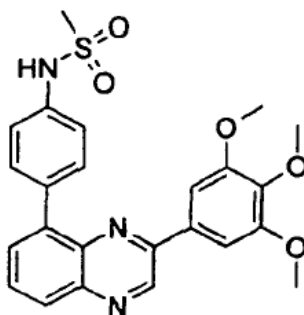
$R_t = 1.063$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 430 (M+1)⁺.

Ejemplo 10: Morfolin-4-il-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il-fenil]-metanona

$R_t = 1.093$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 486 (M+1)⁺.

5 Ejemplo 11: 1-Morfolin-4-il-2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil]-etanona

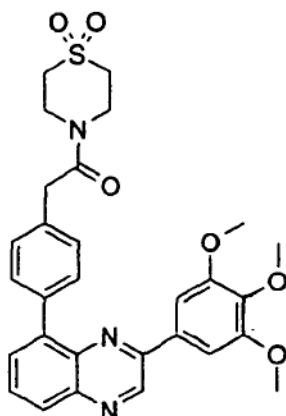
$R_t = 1.113$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.6 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 500 (M+1)⁺.

Ejemplo 12: N-{4-[3-(3,4,5-Trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil]-metanosulfonamida

10

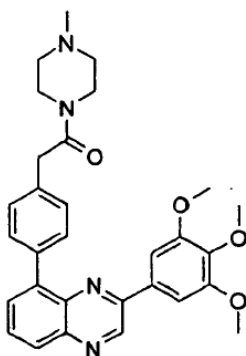
$R_t = 1.122$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 466 (M+1)⁺.

Ejemplo 13: 1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona.



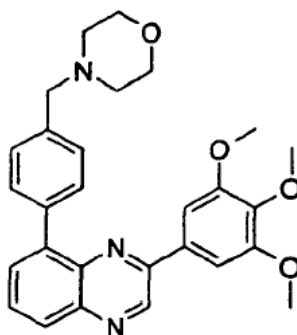
$R_t = 1.079$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 548 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 14: 1-(4-Metil-piperazin-1-il) -2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona.**

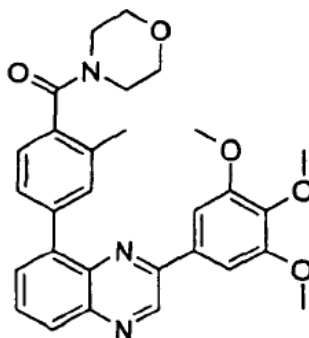


$R_t = 0.917$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 513 (M+1)⁺.

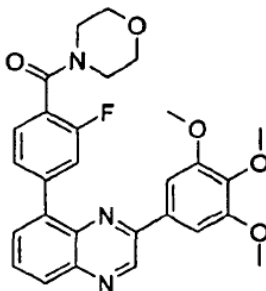
Ejemplo 15: 8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina



$R_t = 0.920$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 472 (M+1)⁺.

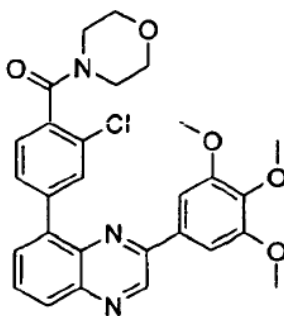
Ejemplo 16: {2-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona

$R_t = 1.155$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 500 (M+1)⁺.

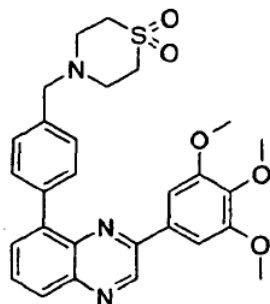
Ejemplo 17: 2-Fluoro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona

5

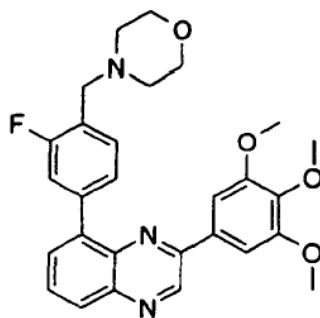
$R_t = 1.158$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 504 (M+1)⁺.

Ejemplo 18: {2-Cloro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona

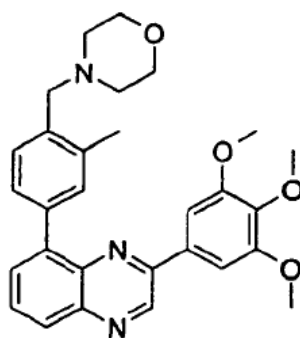
10 $R_t = 1.184$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 520 (M+1)⁺.

Ejemplo 19: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenil]-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalina

R_t = 0.969 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 520 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 20: 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalina**

R_t = 0.932 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 490 (M+1)⁺.

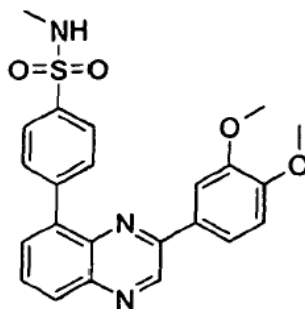
Ejemplo 21: 8-(3-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalina

10

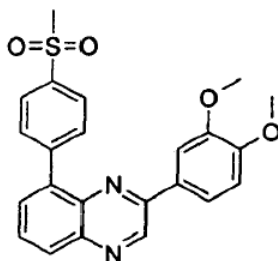
R_t = 0.947 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 486 (M+1)⁺.

15

Utilizando los mismos métodos sintéticos como los descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-quinoxalina [preparada de manera análoga a la etapa 1.5 pero utilizando ácido 4,5-dimetoxifenilborónico en lugar del ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-quinoxalina y el ácido borónico o derivado de éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

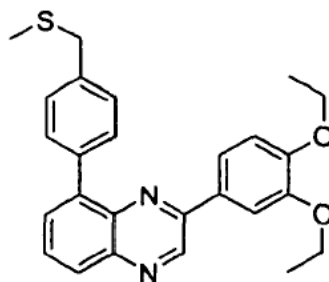
Ejemplo 22: 4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -N-metil-bencenosulfonamida

$R_t = 1.124$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 436 (M+1)⁺.

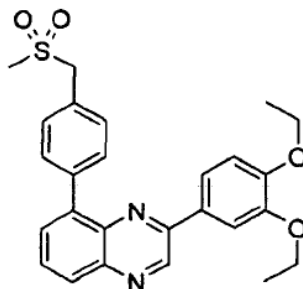
5 Ejemplo 23: 2-(3,4-Dimetoxi-fenil) -8-(4-metanosulfonyl-fenil) -quinoxalina

$R_t = 1.116$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 421 (M+1)⁺.

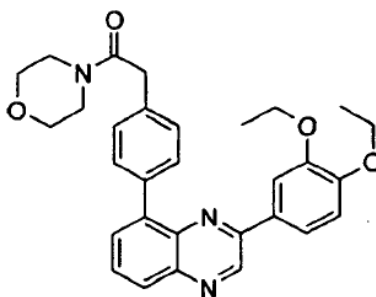
- 10 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(3,4-dietoxi-fenil) -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando ácido 4,5-dietoxifenilborónico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico apropiado o derivado de éster apropiado a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 24: 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-(4-metilsulfanilmetil-fenil) -quinoxalina

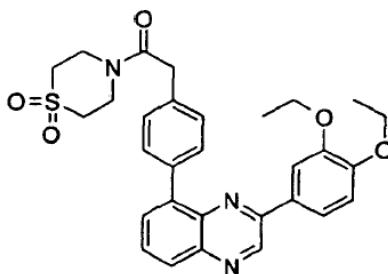
- 15 $R_t = 1.550$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 431 (M+1)⁺.

Ejemplo 25: 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-(4-metanosulfonilmetil-fenil) -quinoxalina

Un tubo de microondas es cargado con 23 mg (0.053 mmol) de 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-(4-metilsulfanilmetilfenil) - quinoxalina, 2 ml de AcOH y 20 μ l (0.2 mmol) de una solución acuosa de H₂O₂ al 30%. El tubo se sella y calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava tres veces con solución de NaOH 2M, una vez con solución de Na₂S₂O₃ al 10% y finalmente con agua desionizada. Las capas orgánicas se lavan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo es purificado por HPLC preparativa (H₂O/MeCN con 0.05% TFA 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, R_t = 1.243 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 463 (M+1)⁺.

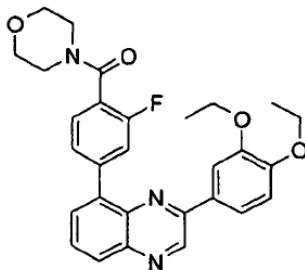
Ejemplo 26: 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-morfolin-4-il-etanona

R_t = 1.260 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 498 (M+1)⁺.

Ejemplo 27: 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -etanona

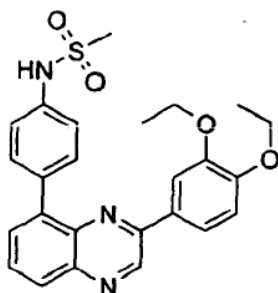
R_t = 1.212 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 546 (M+1)⁺.

Ejemplo 28: {4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona



$R_t = 1.276$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 502 (M+1)⁺.

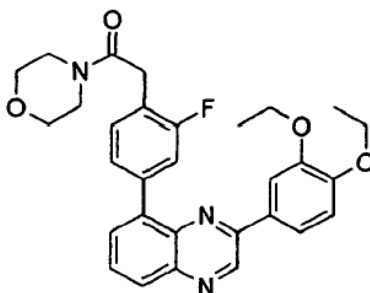
Ejemplo 29: N-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-metanosulfonamida



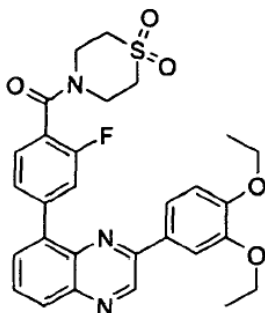
5

$R_t = 1.254$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 464 (M+1)⁺.

Ejemplo 30: 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona

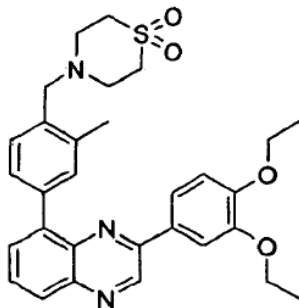


10 $R_t = 1.291$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.ml/min); MS: 516 (M+1)⁺.

Ejemplo 31: {4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fenil}-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il) -metanona

$R_t = 1.217$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 550 (M+1)⁺.

5 **Ejemplo 32: 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metilfenil] -quinoxalina**

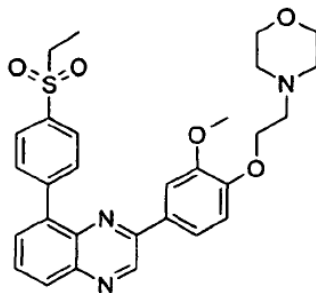


$R_t = 1.153$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 532 (M+1)⁺.

10 **Ejemplo 33: 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina**

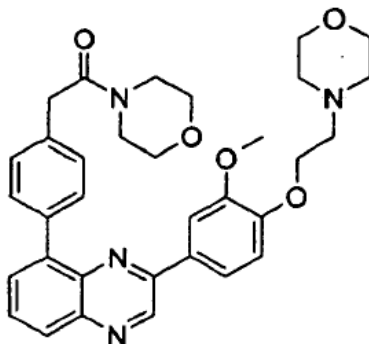
Utilizando los mismos métodos sintéticos como en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina [preparado de manera análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-{2-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenoxi]-etil}-morfolina (CAS 864754-10-9) en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado de éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

15 **Ejemplo 33: 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina**



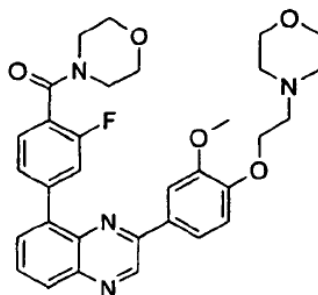
$R_t = 0.923$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 534 (M+1)⁺.

Ejemplo 34: 2-(4-{3-[3-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona



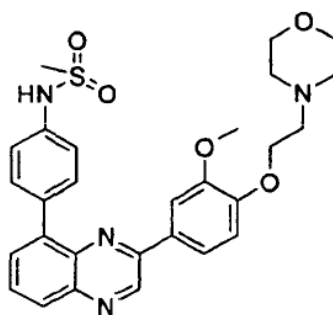
R_t = 0.905 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 569 (M+1)⁺.

Ejemplo 35: (2-Fluoro-4-{3-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-ilmetanona

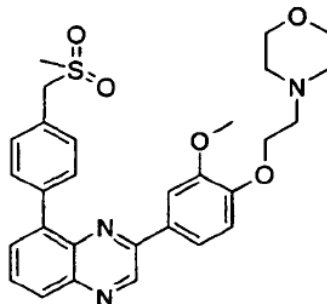


R_t = 0.900 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 573 (M+1)⁺.

Ejemplo 36: N-(4-{3-[3-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -metanosulfonamida

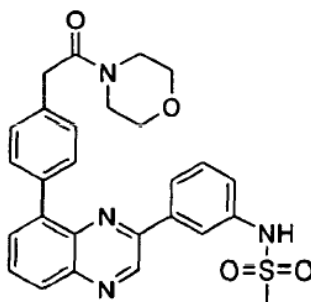


R_t = 0.903 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 535 (M+1)⁺.

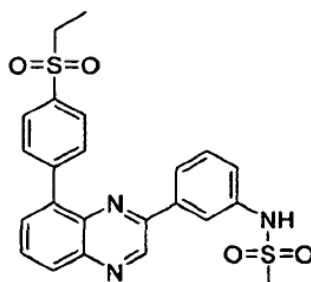
Ejemplo 37: 8-(4-Metanosulfonilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina

$R_t = 0.894$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 534 (M+1)⁺.

- 5 Utilizando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando N-[3-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -fenil] - metanosulfonamida [preparada de manera análoga a la etapa 1.1 pero utilizando ácido [3-[(Metilsulfonil)amino]fenil]borónico en lugar del ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 38: N-{3-[8-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil) -fenil] -quinoxalin-2-il]-fenil} -metanosulfonamida

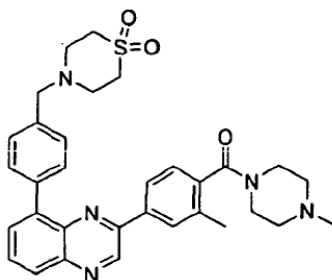
- 10 $R_t = 1.008$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.01ml/min); MS: 503 (M+1)⁺.

Ejemplo 39: N-{3-[8-(4-Etanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -fenil}-metanosulfonamida

- 15 $R_t = 1.056$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 468 (M+1)⁺.

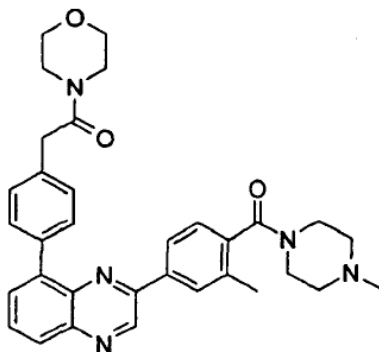
- 20 Utilizando los mismos métodos sintéticos como los descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona [preparada de manera análoga a la etapa 1.5 pero utilizando (4-Metil-piperazin-1-il) -[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 40: (4-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il]-2-metil-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



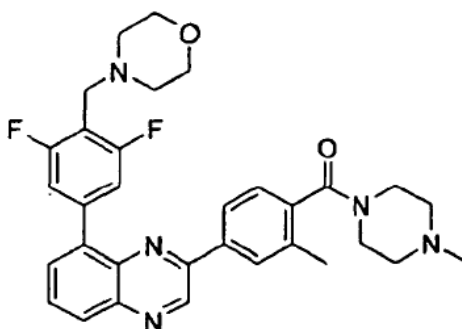
5 $R_t = 0.752$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 570 (M+1)⁺.

Ejemplo 41: 2-{4-[3-[3-Metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenil] -quinoxalin-5-il]-fenil} -1-morfolin-4-iletanona



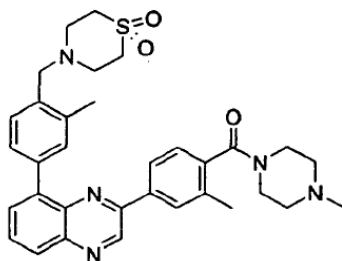
10 $R_t = 0.862$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 550 (M+1)⁺.

Ejemplo 42: {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



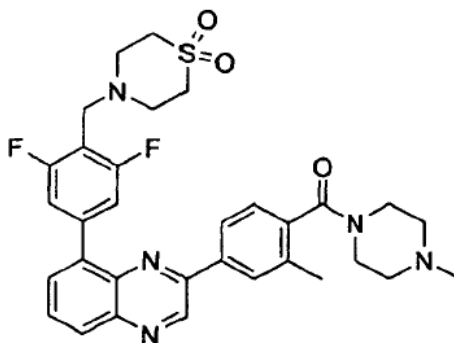
15 $R_t = 0.706$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 558 (M+1)⁺.

Ejemplo 43: (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



5 $R_t = 0.842$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 584 (M+1)⁺.

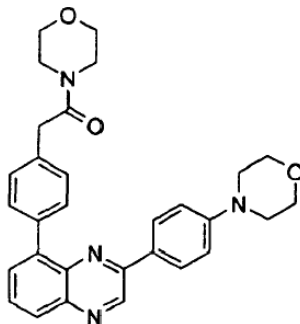
Ejemplo 44: (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



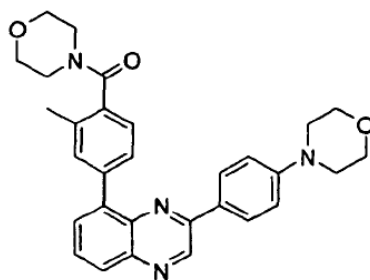
10 $R_t = 0.852$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 606 (M+1)⁺.

Utilizando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(4-morfolin-4-il-fenil) -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando ácido 4-(Morfolino)fenilborónico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

15 **Ejemplo 45:** 1-Morfolin-4-il-2-{4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona

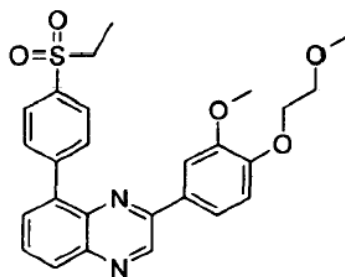


$R_t = 1.127$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 495 (M+1)⁺.

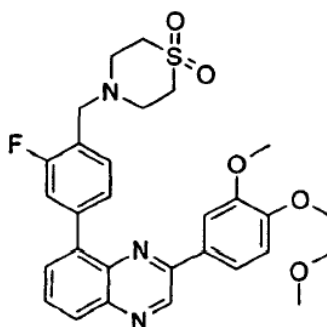
Ejemplo 46: {2-Metil-4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona

$R_t = 1.154$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 495 (M+1)⁺.

- 5 Utilizando el mismo método sintético descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina [preparada de manera análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 2-[3-Metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

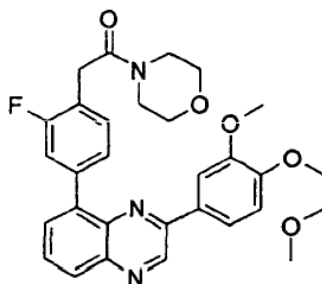
Ejemplo 47: 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina

- 10 $R_t = 1.209$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 479 (M+1)⁺.

Ejemplo 48: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina

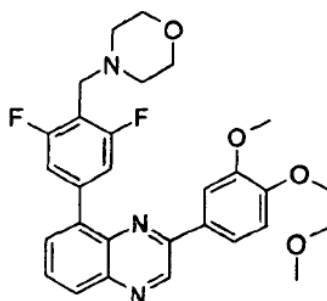
- 15 $R_t = 1.025$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN +0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 552 (M+1)⁺.

Ejemplo 49: 2-(2-Fluoro-4-{3-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-quinoxalin-5-il}-fenil)-1-morfolin-4-iletanona



$R_t = 1.162$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 532 (M+1)⁺

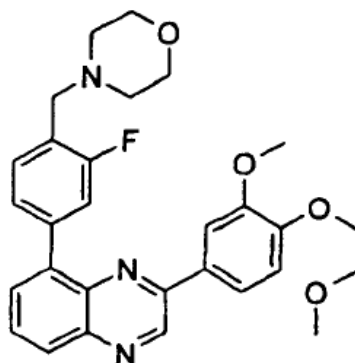
Ejemplo 50: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-quinoxalina



5

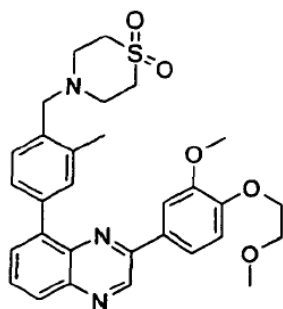
$R_t = 0.958$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 522 (M+1)⁺.

Ejemplo 51: 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-quinoxalina



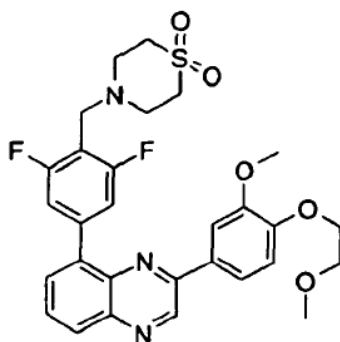
10 $R_t = 0.955$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 504 (M+1)⁺.

Ejemplo 52: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] - quinoxalina



$R_t = 1.062$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 548 ($\text{M}+1$)⁺

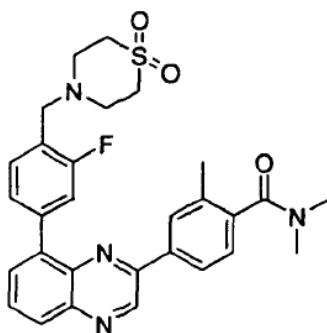
5 **Ejemplo 53:** 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-fenil] - quinoxalina



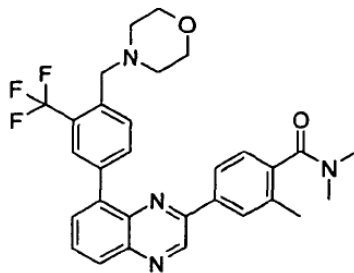
$R_t = 1.145$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 570 ($\text{M}+1$)⁺

10 Usando el mismo método sintético como los descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) - 2,N,N-trimetil-benzamida [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 2,N,N-Trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzamida en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

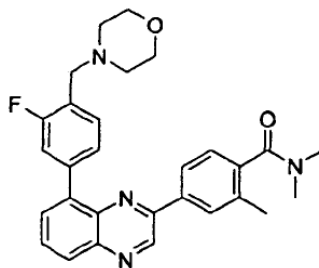
Ejemplo 54: 4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2,N,N-trimetil-benzamida



15 $R_t = 0.934$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 533 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 55: 2,N,N-Trimetil-4-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-fenil) -quinoxalin-2-il] -benzamida

$R_t = 0.922$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 535 (M+1)⁺

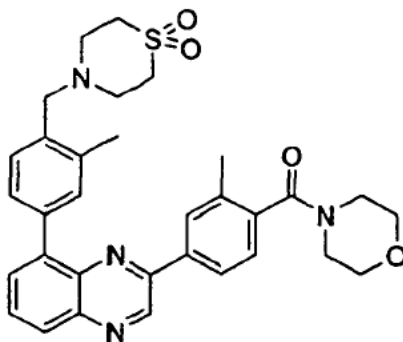
Ejemplo 56: 4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2,N,N-trimetil-benzamida

5

$R_t = 0.934$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 533 (M+1)⁺

10

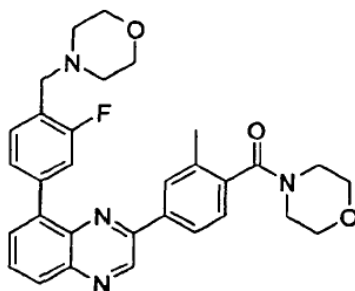
Usando los mismos métodos sintéticos como los descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -morfolin-4-il-metanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando [2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -morfolin-4-il-metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 57: (4-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalin-2-il]-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona

15

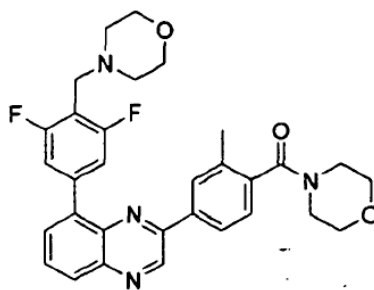
$R_t = 0.939$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 571 (M+1)⁺

Ejemplo 58: {4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-morfolin-4-il-metanona



R_t = 0.844 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 527 (M+1)⁺

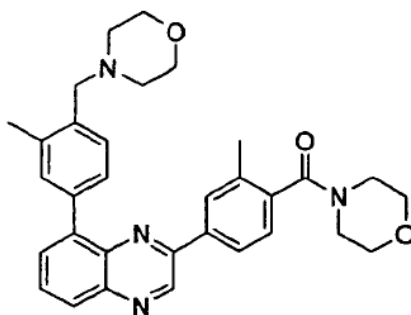
Ejemplo 59: {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-morfolin-4-il-metanona



5

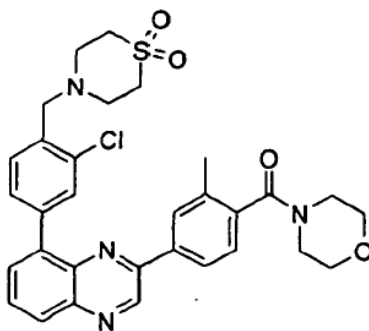
R_t = 0.844 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 545 (M+1)⁺

Ejemplo 60: {2-Metil-4-[8-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona



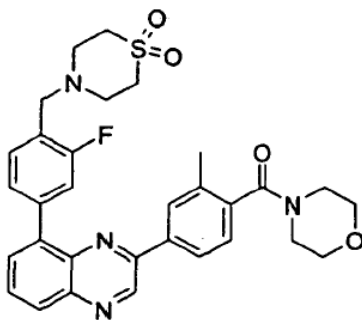
10 R_t = 0.868 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 523 (M+1)⁺

Ejemplo 61: (4-{8-[3-Cloro-4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona



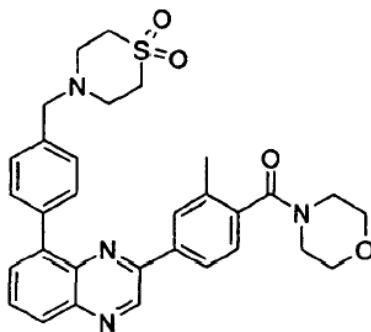
$R_t = 1.016$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 591 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 62:** (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona



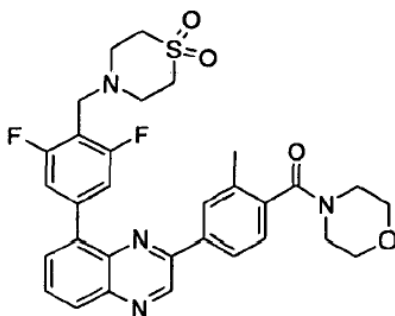
$R_t = 0.924$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 575 (M+1)⁺

10 **Ejemplo 63:** (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona



$R_t = 0.869$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 557 (M+1)⁺

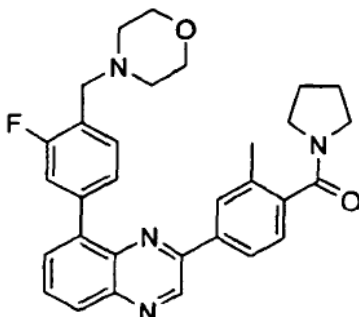
Ejemplo 64: (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) - morfolin-4-il-metanona



5 $R_t = 0.995$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 593 (M+1)⁺

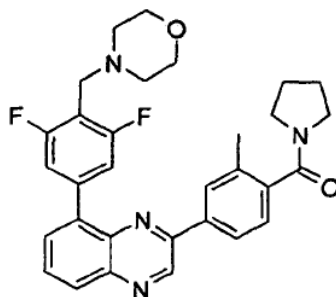
Usando los mismos métodos sintéticos como los descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -pirrolidin-1-il-metanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando [2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -pirrolidin-1-il-metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 65: {4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-pirrolidin-1-il-metanona



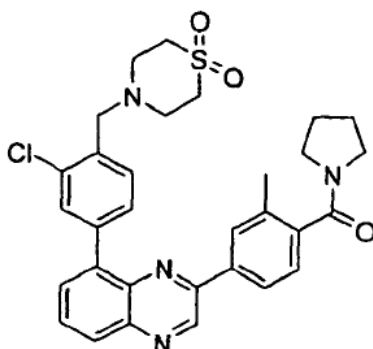
$R_t = 0.897$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 511 (M+1)⁺

15 **Ejemplo 66:** {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-pirrolidin-1-il-metanona



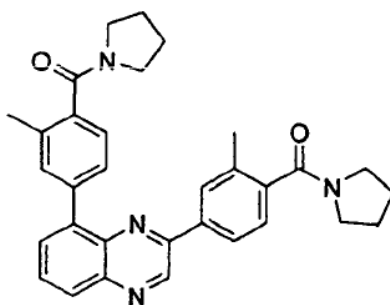
$R_t = 0.897$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 529 (M+1)⁺

Ejemplo 67: (4-{8-[3-Cloro-4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -pirrolidin-1-il-metanona



$R_t = 1.072$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 575 (M+1)⁺

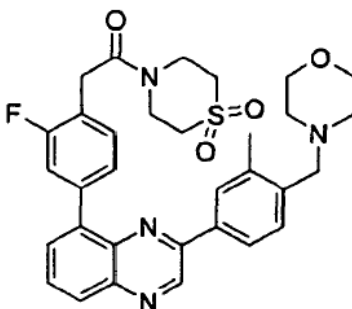
5 **Ejemplo 68:** (2-Metil-4-{3-[3-metil-4-(pirrolidina-1-carbonil) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -pirrolidin-1-il-metanona



$R_t = 1.160$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)⁺

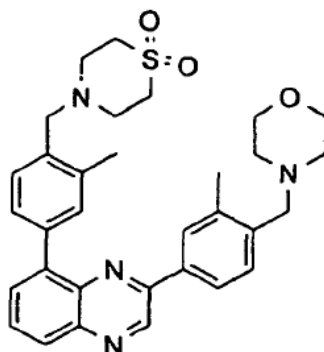
10 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -morfolina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 69: 1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -2-{2-fluoro-4-[3-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-5-il]-fenil}-etanona



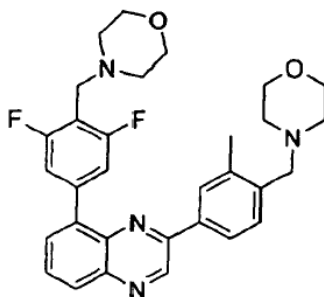
$R_t = 0.885$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 589 (M+1)⁺

Ejemplo 70: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina



5 $R_t = 0.827$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 557 (M+1)⁺

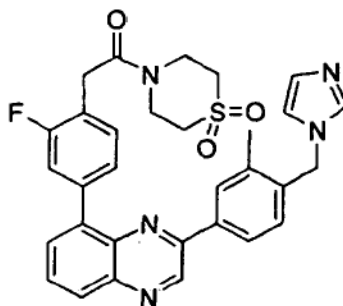
Ejemplo 71: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina



$R_t = 0.720$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 531 (M+1)⁺

10 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(4-imidazol-1-ilmetil-3-metil-fenil) -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -1H-imidazol en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

15 **Ejemplo 72:** 1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -2-{2-fluoro-4-[3-(4-imidazol-1-ilmetil-3-metil-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona

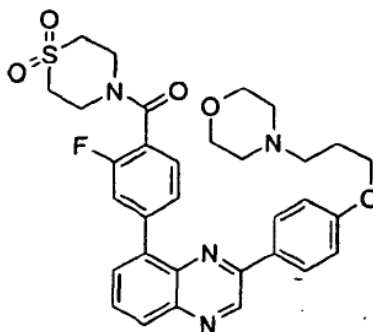


$R_t = 0.905$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 570 (M+1)⁺

20 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-{3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenoxi]-propil}-morfolina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

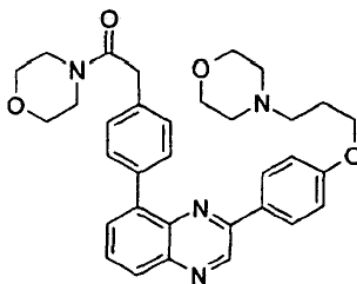
Ejemplo 73: (1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -(2-fluoro-4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -metanona



5

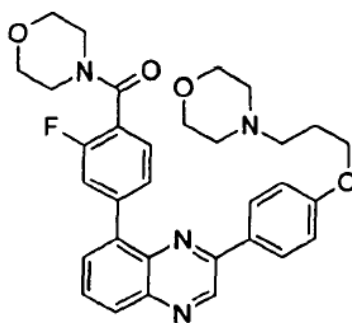
$R_t = 0.897$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 605 (M+1)⁺

Ejemplo 74: 1-Morfolin-4-il-2-(4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -etanona



10 $R_t = 0.929$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 553 (M+1)⁺

Ejemplo 75: (2-Fluoro-4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona

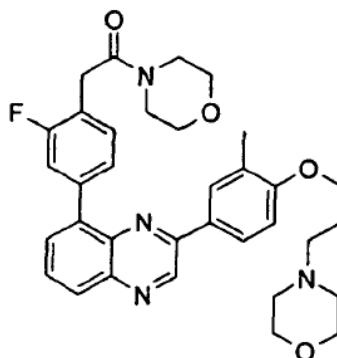


15 $R_t = 0.929$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 557 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[3-metil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-{3-[2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenoxi]-propil}-morfolina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

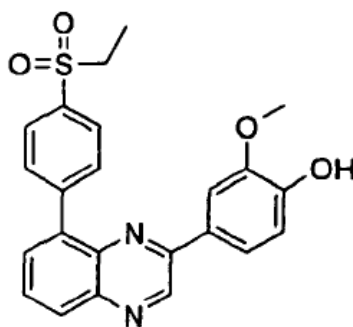
20

Ejemplo 76: 2-(2-Fluoro-4-{3-[3-metil-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona



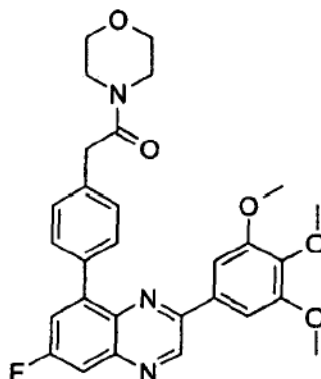
5 $R_t = 0.982$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 585 (M+1)⁺

Ejemplo 77: 4-[8-(4-Etanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metoxi-fenol



$R_t = 1.079$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 421 (M+1)⁺.

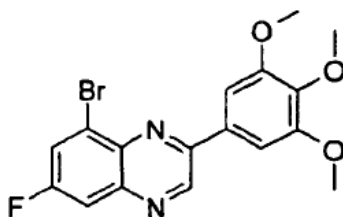
10 **Ejemplo 78:** 2-{4-[7-Fluoro-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-morfolin-4-il-etanona



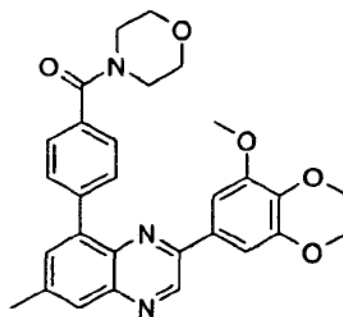
$R_t = 1.164$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 518 (M+1)⁺.

Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

a) 8-Bromo-6-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina



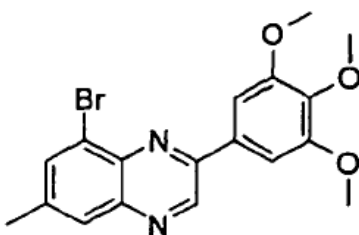
Se carga un matraz de fondo redondo con 1.03 g (5 mmol) 3-Bromo-5-fluoro-benceno-1,2-diamina y se disuelve en 30 ml de EtOH. Se agrega entonces 1.15 g (5.02 mmol) 3,4,5-trimetilfenilgloxal monohidrato y la mezcla se calienta a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, la suspensión se filtra y el residuo se purifica por cromatografía (sílicagel, hexano: EtOAc 2:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 79: {4-[7-Metil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona

$R_t = 1.198$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nm, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.01ml/min); MS: 500 ($\text{M}+1$)⁺.

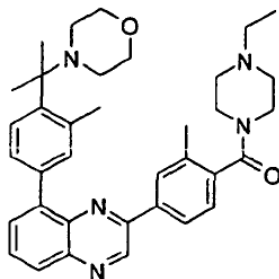
Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

a) 8-Bromo-6-metil-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina



Un matraz de fondo redondo se carga con 1 g (4.97 mmol) 3-Bromo-5-metil-benceno-1,2-diamina y se disuelve en 27 ml de EtOH. Se agrega entonces 1.23 g (4.97 mmol) de 3,4,5-trimetilfenilgloxal monohidrato y la mezcla se calienta a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, el compuesto del título se recolecta por filtración y se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

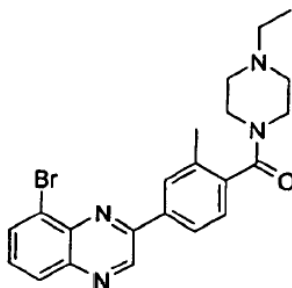
Ejemplo 80: (4-Etil-piperazin-1-il) -(2-metil-4-{8-[3-metil-4-(1-metil-1-morfolin-4-il-etil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-fenil) -metanona.



Un tubo de microondas se carga con [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -(4-etil-piperazin-1-il) -metanona (Etapa 80.1, 49 mg, 0.112 mmol), 4-{1-Metil-1-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -etil}-morfolina (40.4 mg, ca. 0.117 mmol), S-Phos (4.25 mg, 0.01 mmol), K_3PO_4 (72.5 mg, 0.33 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.75 mg, 0.0033 mmol). Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agregan 3 ml de una mezcla consistente de 28 μ l de agua desionizada en 12 ml de 1,2-dimetoxi-etano. La mezcla de reacción se calienta entonces a 105°C durante 5 hora 30. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se vierte sobre una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrae 3x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (sílicagel, CH_2Cl_2/CH_2Cl_2 : EtOH :NH₃ 90:9:1 de 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido, R_t = 1.777 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 578 (M+1)⁺.

Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

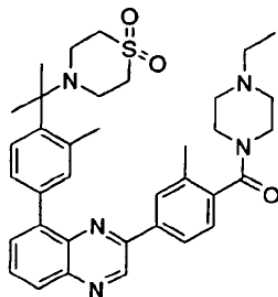
Step 80.1: [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -(4-etil-piperazin-1-il) -metanona.



Un tubo de microondas se carga con 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina (Etapa 1.4, 298 mg 1.226 mmol), (4-Etilpiperazin-1-il) -[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona (439 mg, 1.226 mmol), K_3PO_4 (532 mg, 2.450 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (43.8 mg, 0.0368 mmol). Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agregan 5 ml de DMA seco. La mezcla de reacción se calienta entonces a 105°C durante 4 horas. Después de enfriar, la suspensión se vierte sobre 70 ml de agua desionizada y se filtra. La torta es retomada en EtOAc, se lava con salmuera saturada y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, la mezcla se concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía (sílicagel, CH_2Cl_2/CH_2Cl_2 : EtOH :NH₃ 90:9:1 de 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido, R_t = 0.833 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 439 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

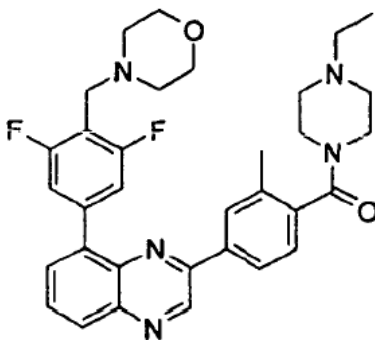
Utilizando los mismos métodos sintéticos como los descritos en el Ejemplo 80, la reacción de [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -(4-etil-piperazin-1-il) -metanona y el ácido borónico o derivado de éster apropiado lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 81: [4-(8-{4-[1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -1-metil-etil] -3-metil-fenil}-quinoxalin-2-il) -2-metilfenil] - (4-etil-piperazin-1-il) -metanona



$R_t = 1.040$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 626 (M+1)⁺.

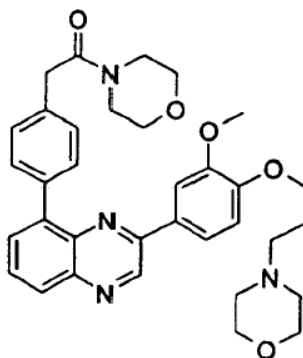
5 **Ejemplo 82:** {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-(4-etil-piperazin-1-il) -metanona



Ejemplo 83: 2-(4-{3-[3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona

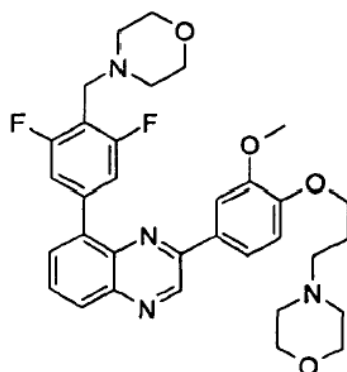
$R_t = 0.716$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 572 (M+1)⁺.

10 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-{3-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenoxil]-propil}-morfolina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos



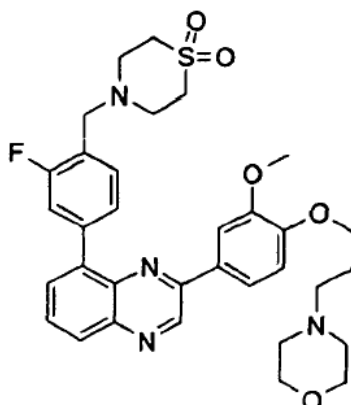
15 $R_t = 0.938$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 583 (M+1)⁺

Ejemplo 84: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metox-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina



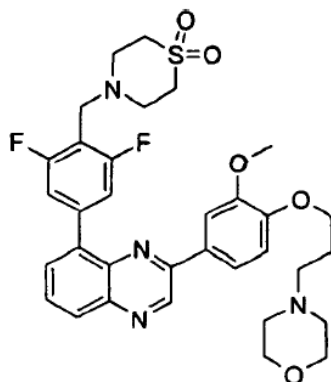
5 $R_t = 0.776$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 591 (M+1)⁺

Ejemplo 85: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil]1-2-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina

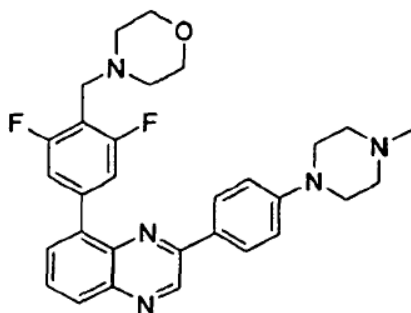


10 $R_t = 0.882$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 621 (M+1)⁺

Ejemplo 86: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxil-fenil] -quinoxalina



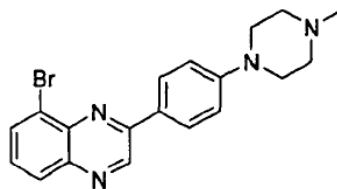
15 $R_t = 0.940$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 639 (M+1)⁺

Ejemplo 87: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina.

Un tubo de microondas se carga con 8-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina (2.6 g ,6.783 mmol), 4-[2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzil] -morfolina (Etapa 87.1, 2.68 g, 7.12 mmol), S-Phos (258 mg, 0.611 mmol), K_3PO_4 (4.41 g, 20.4 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (45.68 mg, 0.203 mmol). Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agrega una mezcla de 370 μ l de agua desionizada en 30 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla de reacción se calienta entonces a 105°C durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 , se vierte sobre una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae 3x con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado se concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía (sílicagel, CH_2Cl_2 / CH_2Cl_2 : EtOH :NH₃ 90:9:1 4:6) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, R_t = 0.742 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 516 ($M+1$)⁺.

Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

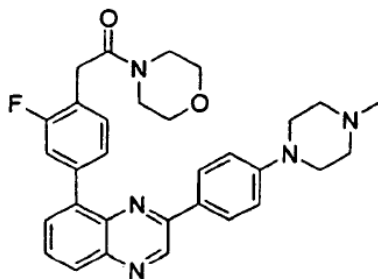
15 Step 87.1: 8-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina



Un tubo de microondas se carga con 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina (Etapa 1.4, 2.5 g, 10.267 mmol), 1-Metil- 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -piperazina (2.88 g, 9.24 mmol), K_3PO_4 (6.67 g, 30.8 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (221 mg, 0.308 mmol). Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agrega una mezcla de 21 ml de DMA y 560 μ l de agua desionizada. La mezcla de reacción se calienta a 105°C por 4 horas. Después de enfriamiento, la suspensión se vierte sobre agua desionizada y se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se reextrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera saturada y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, la mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía (sílicagel, CH_2Cl_2 : EtOH :NH₃ 95:4.5:0.5 de 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido color amarillo naranja, R_t = 0.930 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 383 ($M+1$, ⁷⁹Br)⁺.

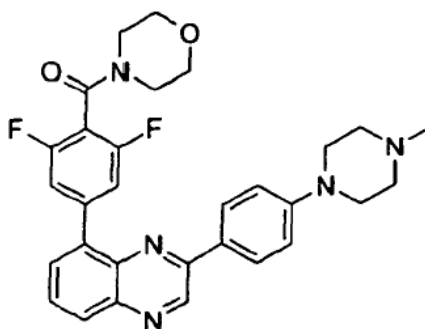
Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 87, reaction of 8-Bromo-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina y the appropriate borónico ester derivative leads a los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 88: 2-(2-Fluoro-4-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona



R_t =0.934 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 526 (M+1)⁺

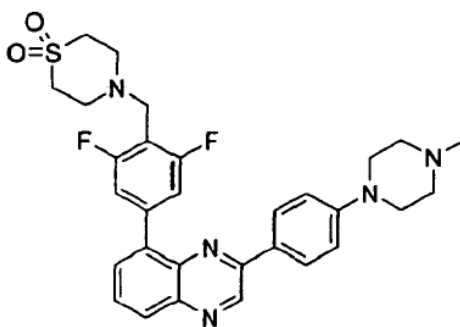
Ejemplo 89: (2,6-Difluoro-4-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona



5

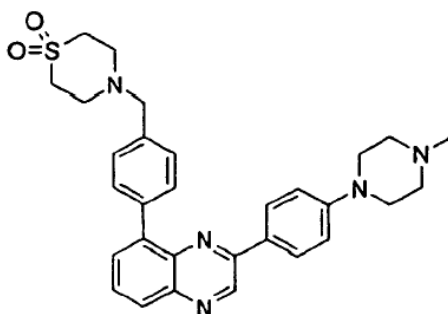
R_t =0.939 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 530 (M+1)⁺

Ejemplo 90: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] - quinoxalina



10

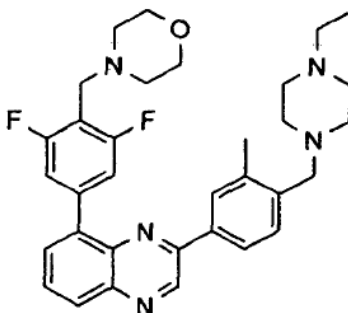
R_t =0.913 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 564 (M+1)⁺

Ejemplo 91: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina

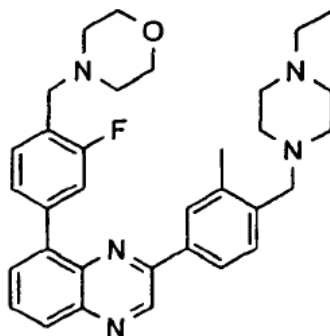
$R_t = 0.794$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 528 (M+1)⁺

5 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-Etil-4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzil] -piperazina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

10 **Ejemplo 92: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalina**



$R_t = 0.743$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 558 (M+1)⁺

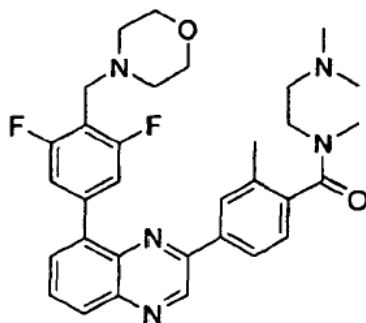
Ejemplo 93: 2-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -3-metil-fenil] -8-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina

$R_t = 0.741$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 540 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -N-(2-dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-benzamida [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando N-(2-

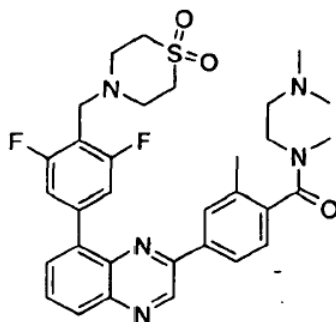
Dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzamida en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

5 **Ejemplo 94:** 4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -N-(2-dimetilamino-etil) -2,N-dimetil-benzamida



$R_t = 0.750$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 560 ($\text{M}+1$)⁺

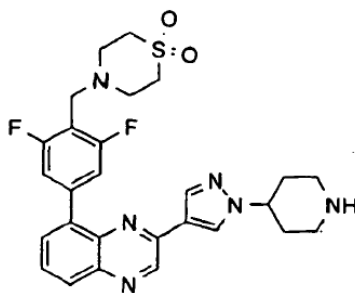
10 **Ejemplo 95:** N-(2-Dimetilamino-etil) -4-{8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil-3,5-difluoro-fenil) -quinoxalin-2-il]-2,N-dimetil-benzamida



$R_t = 0.893$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% io 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 608 ($\text{M}+1$)⁺

15 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(1-piperidin-4-il-1Hpirazol-4-il) -quinoxalina [preparada en la etapa 94.2] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

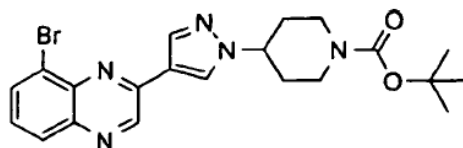
Ejemplo 96: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



$R_t = 0.819$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 539 (M+1)⁺

Los materiales de partida pueden ser preparados como sigue:

Etap 96.1: Tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico

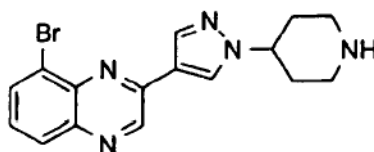


5

Un tubo de microondas se carga con 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina (Etap 1.4, 1 g, 4.11 mmol), tert-butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico (1.74 g, 3.70 mmol), K₃PO₄ (2.67 g, 12.3 mmol) y de PdCl₂(PPh₃)₂ (88.2 mg, 0.123 mmol). Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agrega una mezcla de 5 ml de DMA y 220 µl de agua desionizada. La mezcla de reacción se calienta entonces a 80°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, la suspensión se vierte sobre agua desionizada y se diluye con EtOAc. Las fases se separan y la fase acuosa se reextrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera saturada y se secan sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la mezcla se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 80 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente hexanos: EtOAc de 1:0 => 0:1) para producir el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, $R_t = 1.350$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 458 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

15

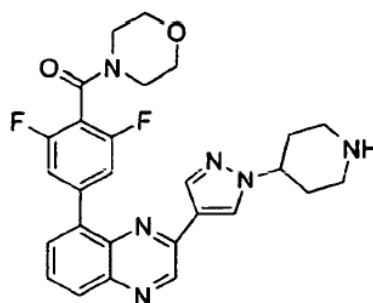
Step 96.2: 8-Bromo-2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



Una solución de HCl 1.2 M en EtOH (60 ml, 72 mmol) se agrega a tert-butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico (Etap 94.1, 1.98 g, 4.32 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 12 horas. Después de enfriar, la suspensión amarilla se concentra bajo vacío y el residuo se diluye con CH₂Cl₂, se vierte sobre una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae 3x con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado es concentrado en vacío. El residuo se utiliza sin purificación adicional en la etapa siguiente y produce el compuesto del título en forma de un sólido color naranja pálido, $R_t = 0.802$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 358 (M+1, ⁷⁹Br)⁺

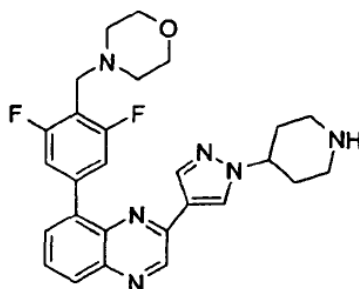
25

Ejemplo 97: {2,6-Difluoro-4-[3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona

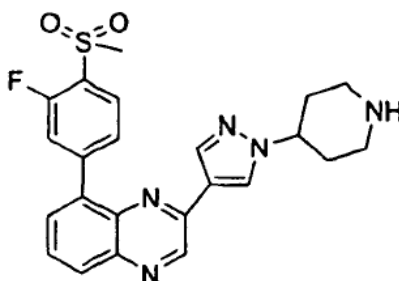


30

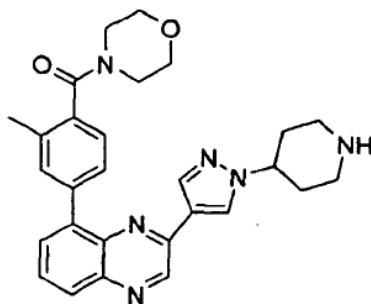
$R_t = 0.848$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)⁺

Ejemplo 98: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

R_t = 0.682 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 491 (M+1)⁺

5 Ejemplo 99: 8-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

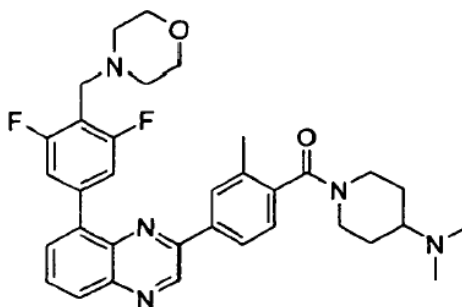
R_t = 0.841 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m)/min); MS: 452 (M+1)⁺

Ejemplo 100: {2-Metil-4-[3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalin-5-il-fenil]-morfolin-4-il-metanona

10 R_t = 0.883 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 483 (M+1)⁺

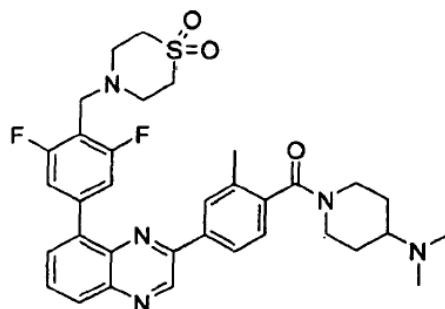
15 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-fenil] -(4-dimetilamino-piperidin-1-il) -metanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando (4-Dimetilamino-piperidin-1-il) -(2-metil-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 101: {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metilfenil}-(4-dimetilaminopiperidin-1-il) -metanona



$R_t = 0.729$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 586 (M+1)⁺

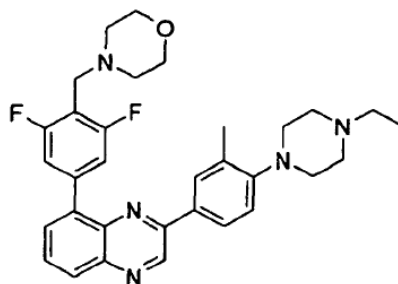
Ejemplo 102: (4-Dimetilamino-piperidin-1-il) -(4{8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -metanona



$R_t = 0.881$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 634 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-metil-fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-Etil-4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -piperazina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 103: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-metil-fenil] -quinoxalina

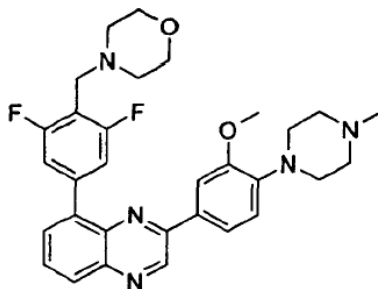


$R_t = 0.804$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 544 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-[2-Metoxi-4-

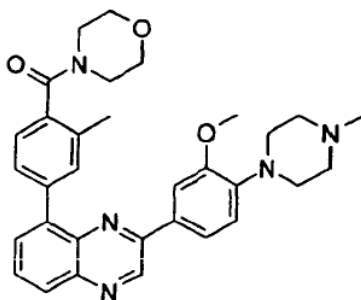
(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -4-metilpiperazina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

5 **Ejemplo 104:** 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina



R_t =0.750 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 546 ($\text{M}+1$)⁺

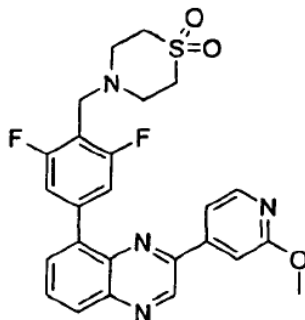
10 **Ejemplo 105:** (4-{3-[3-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil]quinoxalin-5-il}-2-metilfenil) -morfolin-4-ilmetanona



R_t =0.912 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 538 ($\text{M}+1$)⁺

15 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-(2-metoxi-piridin-4-il) -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando ácido 2-metoxi-piridina 4-borónico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

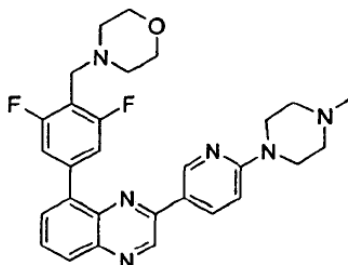
Ejemplo 106: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(2-metoxi-piridin-4-il) -quinoxalina



20 R_t =1.058 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 497 ($\text{M}+1$)⁺

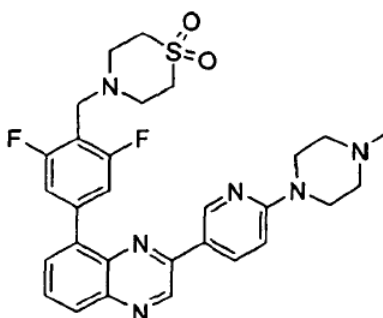
Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-Metil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridin-2-il] -piperazina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

5 Ejemplo 107: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina



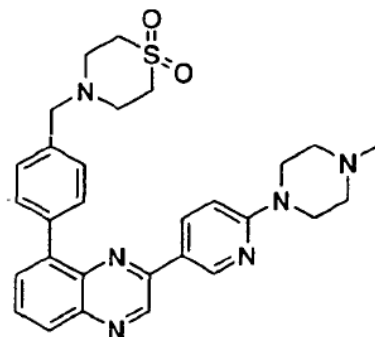
$R_t = 0.702$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 517 ($\text{M}+1$)⁺

10 Ejemplo 108: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina



$R_t = 0.839$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 565 ($\text{M}+1$)⁺

15 Ejemplo 109: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina

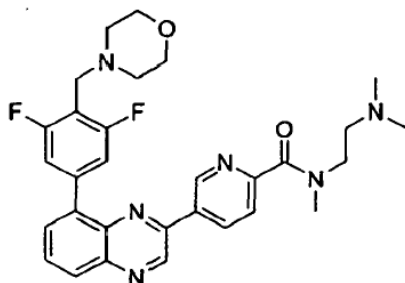


$R_t = 0.716$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 529 ($\text{M}+1$)⁺

20 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando ácido 5-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina-2-carboxílico acid (2-dimetilamino-etil) -metil-amida en lugar de

ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

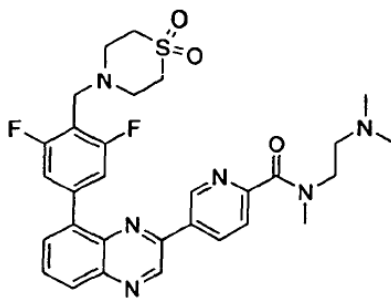
Ejemplo 110: ácido 5-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



5

$R_t = 0.674$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 547 (M+1)⁺

Ejemplo 111: ácido 5-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



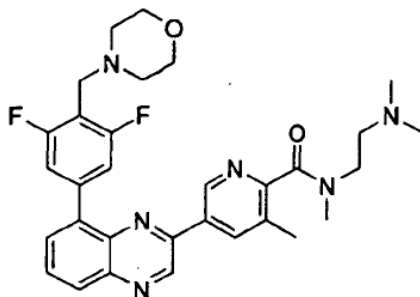
10

$R_t = 0.809$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 595 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando ácido 5-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -3-metil-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando ácido 3-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metilamida en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

15

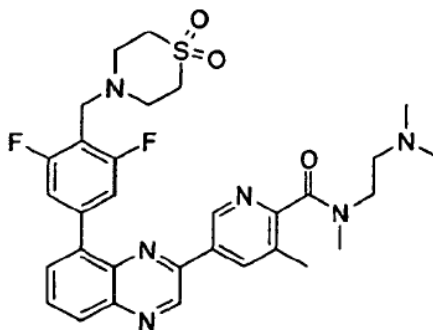
Ejemplo 112: ácido 5-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3-metilpiridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



20

$R_t = 0.697$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 561 (M+1)⁺

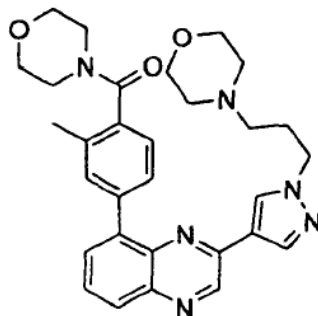
Ejemplo 113: ácido 5-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-3-metil-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -metil-amida



$R_t = 0.832$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 609 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[1-(3-morfolin-4-ilpropil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 4-(3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -propil} morfolina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplo

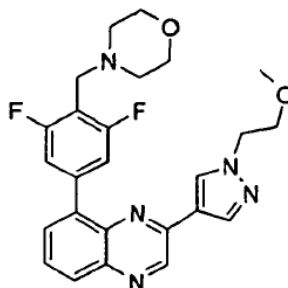
Ejemplo 114: (2-Metil-4-{3-[1-(3-morfolin-4-il-propil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-ilmetanona



$R_t = 0.838$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 527 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[1-(2-metoxi-etil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-(2-Metoxi-etil) -4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplo

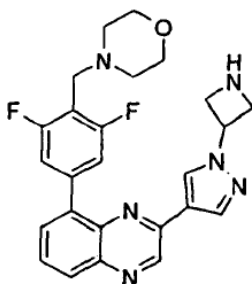
Ejemplo 115: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[1-(2-metoxi-etil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina



$R_t = 0.805$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 466 (M+1)⁺

- 5 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 2-(1-Azetidin-3-il-1 H-pirazol-4-il) -8-bromo-quinoxalina [preparado de forma análoga a las etapas 94.1 y 94.2, pero usando tert butil éster del ácido 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -azetidina-1-carboxílico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

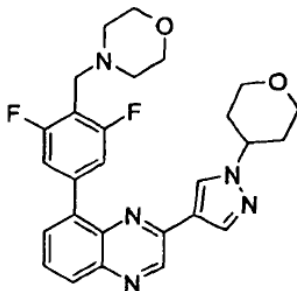
Ejemplo 116: 2-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il) -8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetilo fenil) -quinoxalina



- 10 $R_t = 0.664$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m/min); MS: 463 (M+1)⁺

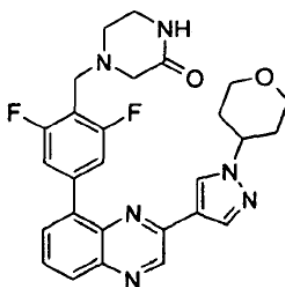
- 15 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-(Tetrahydro-piran-4-il) -4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirazol en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 117: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1 H-pirazol-4-il] -quinoxalina



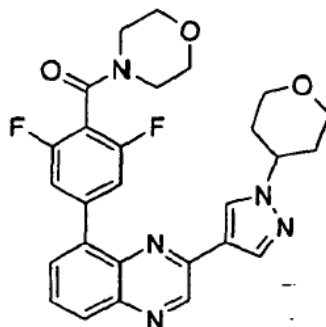
$R_t = 0.823$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 492 (M+1)⁺

- 20 **Ejemplo 118: 4-(2,6-Difluoro-4-{3-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-bencil) -piperazin-2-ona**



$R_t = 0.795$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)⁺

Ejemplo 119: (2,6-Difluoro-4-{3-[1-(tetrahidro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-ilmetanona



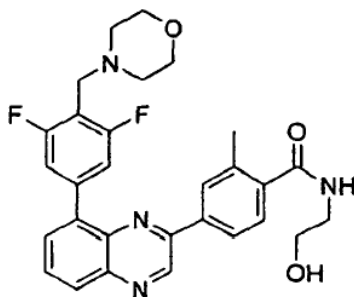
5

$R_t = 1.042$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 506 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -N-(2-hidroxi-etil) -2-metil-benzamida [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando N-(2-Hidroxi-etil) -2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -benzamida en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplo

10

Ejemplo 120: 4[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -N-(2-hidroxi-etil) -2-metil-benzamida

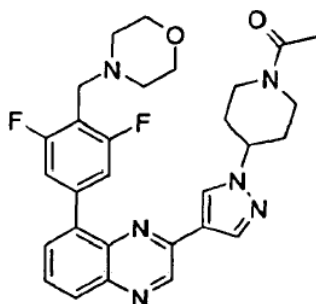


$R_t = 0.769$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 519 (M+1)⁺

15

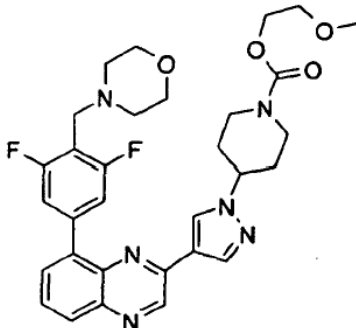
Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 1-{4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-il] -piperidin-1-il}etanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-{4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidin-1-il}etanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplo

20

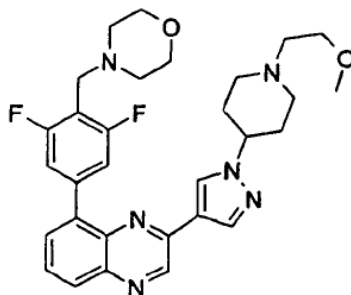
Ejemplo 121: 1-(4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-etanona

R_t = 0.792 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 533 (M+1)⁺

- 5 Se agrega gota a gota 2-cloroetilmetil éter (13.5 μ l, 0.143 mmol) a una solución de 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina (como se obtuvo en el Ejemplo 98, 67 mg, 0.137 mmol), Cs₂CO₃ (24 mg, 0.075 mmol) en DMF (0.5 ml). La mezcla resultante se calienta bajo argón a 95°C durante 17 horas. Se forman dos productos en una relación 1:1, tal como lo identifican el Ejemplo 122 y el Ejemplo 123. La reacción se detiene con agua y se extrae con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado es concentrado en vacuo. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 40 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente CH₂Cl₂/ EtOH: NH₃ 90:9:1) de 1:0 => 0:1) para producir el ejemplo 122 y el ejemplo 123.

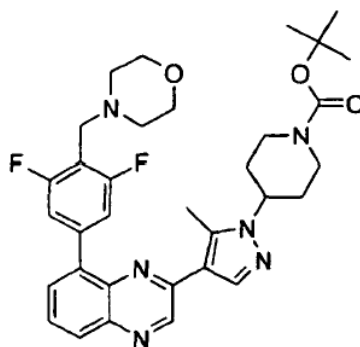
Ejemplo 122: 2-metoxi-etil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

R_t = 0.871 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 593 (M+1)⁺

Ejemplo 123: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-{1-[1-(2-metoxi-etil) -piperidin-4-il]-1H-pirazol-4-il}-quinoxalina

R_t = 0.702 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 549 (M+1)⁺

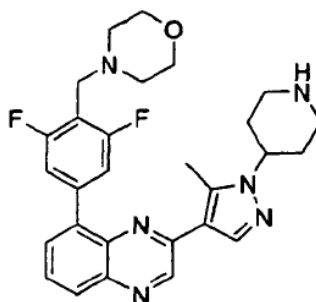
Ejemplo 124: tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -5-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



5 El compuesto del título se prepara usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -5-metil-pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 96.1 pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados.

10 $R_t = 1.037$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 605 ($\text{M}+1$)⁺

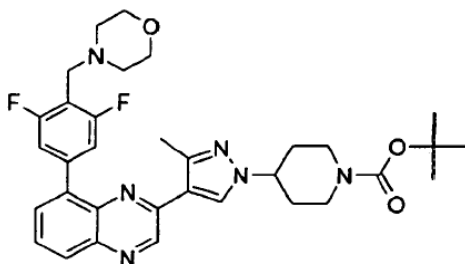
Ejemplo 125: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(5-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-yl)-guinoxalina



15 Se agrega una solución 1.25 M de HCl en EtOH (5 ml, 6.26 mmol) a tert-butil éster del ácido 4-[4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -5-metil-pirazol-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 121, 239 mg, 0.368 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 4 horas. Después del enfriamiento, la suspensión amarilla se concentra bajo vacío y el residuo se diluye con EtOAc, se vierte sobre una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO_3 , salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y el filtrado es concentrado en vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 40 g sobre un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}:\text{NH}_3$ 85:13.5:1.5) de 1:0 => 1:9) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color naranja pálido. $R_t = 0.703$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 ($\text{M}+1$)⁺

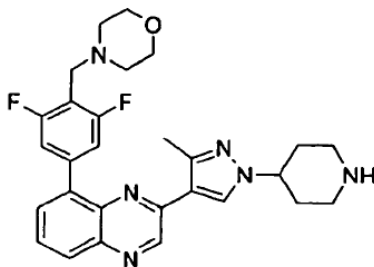
20

Ejemplo 126: tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil)quinoxalin-2-il] -3-metil-pirazol-1-il} -piperidina-1-carboxílico



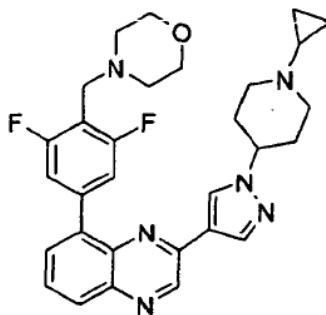
El compuesto del título se obtiene de manera análoga al Ejemplo 124 pero utilizando el tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -3-metilpirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico. $R_t = 1.030$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 605 (M+1)⁺

Ejemplo 127: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

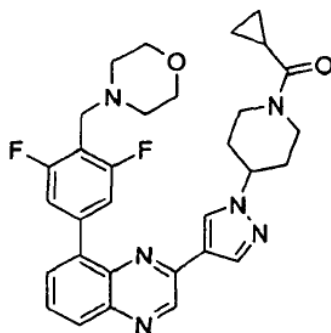


El compuesto del título se obtiene de manera análoga al Ejemplo 125 pero utilizando tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico (como se obtiene en el ejemplo 126). $R_t = 0.690$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)⁺

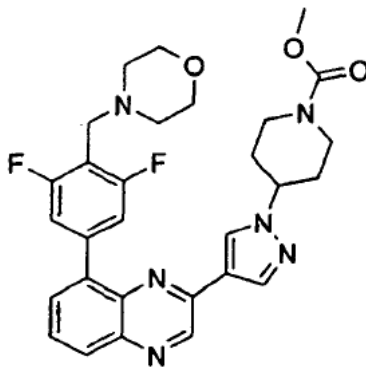
Ejemplo 128: 2-[1-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il] -8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina



The title compound es obtained usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[1-(1-ciclopropil-piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxy-fenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados. $R_t = 0.968$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 531 (M+1)⁺

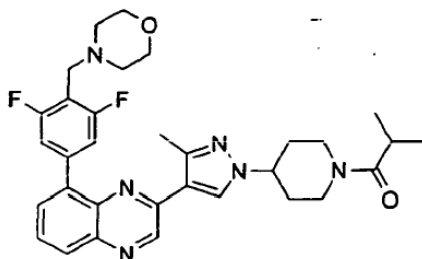
Ejemplo 129: Ciclopropil-(4-{4-[8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidin-1-il) -metanona

Se agrega gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (23 μ l, 0,245 mmol), bajo agitación a 0°C, a una solución de 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina (tal como la que se obtiene en el ejemplo 98, 120 mg, 0.245 mmol), Et3N (103 μ l, 0.734 mmol) en CH₂Cl₂. El baño de enfriamiento se retira entonces y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla se diluye entonces con agua desionizada y se separan las fases. La fase orgánica se lava varias veces con agua desionizada y la capa acuosa se reextrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 12 g sobre un aparato un Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente CH₂Cl₂/ (CH₂Cl₂: EtOH: NH₃ 90:9:1.1) de 1:0 => 1:9) para producir el compuesto del título en forma de una espuma color amarillo pálido. R_t = 0.852 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 559 (M+1)⁺

Ejemplo 130: metil éster del ácido 4-{4-(8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

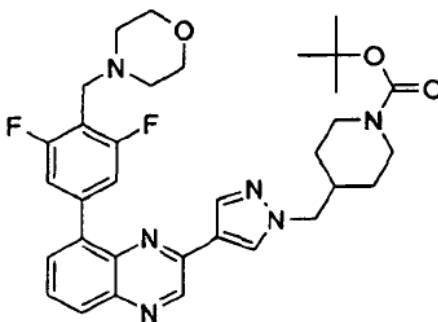
Se agrega gota a gota dicarbonato de dimetilo (27 μ l, 0.245 mmol), bajo agitación a 0°C, a una solución de 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina (como la obtenida en el Ejemplo 98, 120 mg, 0.245 mmol) en THF. Se retira entonces el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla se diluye entonces con agua desionizada y se separan las fases. La fase orgánica se lava varias veces con agua desionizada y la capa acuosa se reextrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se purifica por cromatografía sobre una columna de sílica gel de 12 g en un aparato Combiflash Companion™ (Isco Inc.) (gradiente CH₂Cl₂/ (CH₂Cl₂: EtOH: NH₃ 90:9:1.1) de 1:0 => 1:9) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido. R_t = 0.865 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m/min); MS: 549 (M+1)⁺

Ejemplo 131: 1-(4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3 metil-pirazol-1-il}piperidin-1-il) -2-metil-propan-1-ona



El compuesto del título es obtenido de forma análoga al ejemplo 129, pero usando 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetilfenil) -2-(3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina (como se obtiene en el ejemplo 127) y isobutirilo cloruro, $R_t = 0.885$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 575 ($\text{M}+1$)⁺

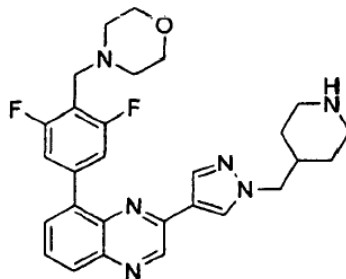
Ejemplo 132: tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil} -piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se prepara usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 96.1 pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico, tal como se obtiene en la Preparación 101] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados.

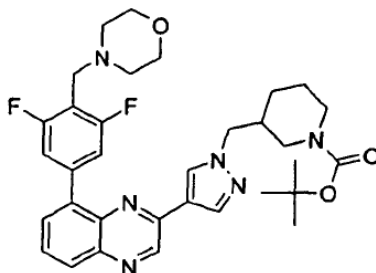
$R_t = 1.020$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min. 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 605 ($\text{M}+1$)⁺

Ejemplo 133: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



El compuesto del título es obtenido de forma análoga al ejemplo 125 pero usando tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil} -piperidina-1-carboxílico (como se obtiene en el ejemplo 132). $R_t = 0.681$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH_3CN en H_2O , 2% a 100% CH_3CN en H_2O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH_3CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 ($\text{M}+1$)⁺

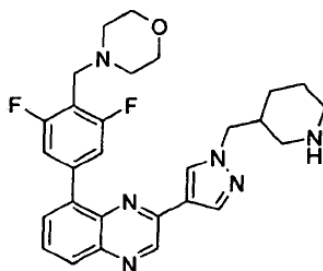
Ejemplo 134: tert butil éster del ácido (rac)-3-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil}-piperidina-1-carboxílico



El compuesto del título se prepara usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando tert butil éster del ácido (rac)-3-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 96.1 pero utilizando tert butil éster del ácido (rac)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-ilmetil] -piperidina-1-carboxílico, tal como se obtiene en la Preparación 100] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxifenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados.

$R_t = 1.015$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 605 (M+1)⁺

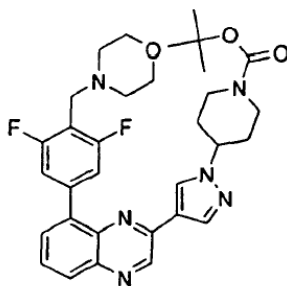
Ejemplo 135: (rac)-8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



El compuesto del título es obtenido de forma análoga al ejemplo 125 pero usando tert butil éster del ácido (rac)-3-[4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil]-piperidina-1-carboxílico (como se obtiene en el ejemplo 134). $R_t = 0.685$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 505 (M+1)⁺.

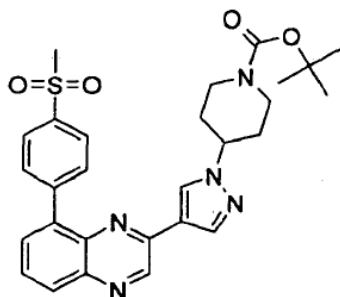
Usando tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico (tal como se obtiene en la etapa 96.1) y el ácido o los ésteres borónicos derivados apropiados se preparan los siguientes Ejemplos

Ejemplo 136: Tert butilo éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



$R_t = 1.014$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 591 (M+1)⁺

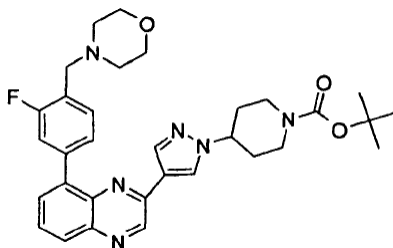
Ejemplo 137: Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(4-Metanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



5

$R_t = 1.216$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 534 (M+1)⁺

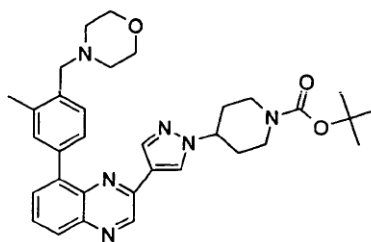
Ejemplo 138: Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



10

$R_t = 1.004$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 573 (M+1)⁺

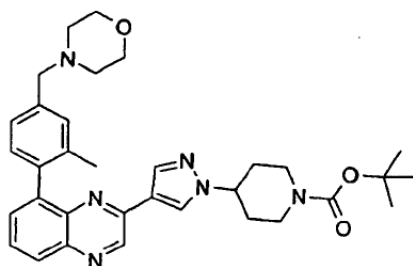
Ejemplo 139: Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



15

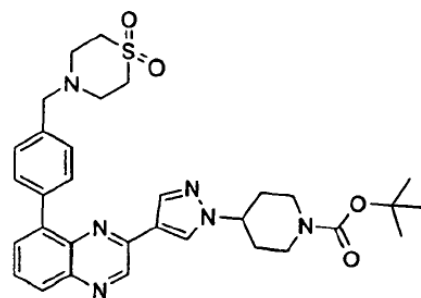
$R_t = 1.024$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1 % TFA, rata de flujo 1.0 ml/min): MS: 569 (M+1)⁺

Ejemplo 140: Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(2-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



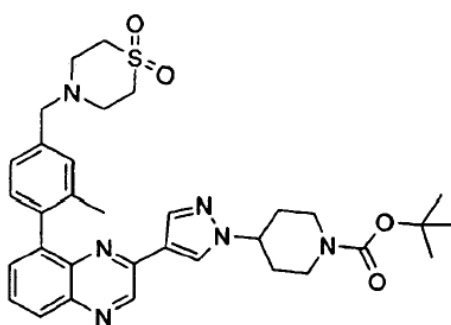
5 $R_t = 1.021$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 569 (M+1)⁺

Ejemplo 141: Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



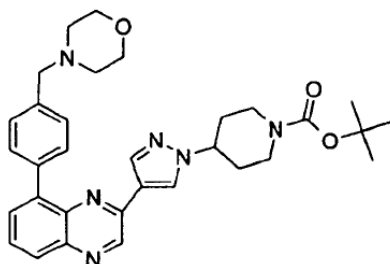
10 $R_t = 1.026$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 603 (M+1)⁺

Ejemplo 142: tert butil éster del ácido 4-{4-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -2-metil-fenil] -quinoxalin-2-il]-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



15 $R_t = 1.044$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 617 (M+1)⁺

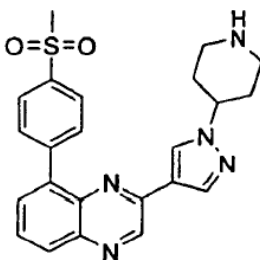
Ejemplo 143: tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



5 R_t =0.994 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 555 (M+1)⁺

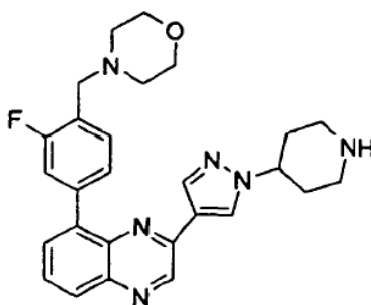
Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga al ejemplo 125 pero usando el material de partida apropiado de los ejemplos 137 a 143:

Ejemplo 144: 8-(4-Metanosulfonil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

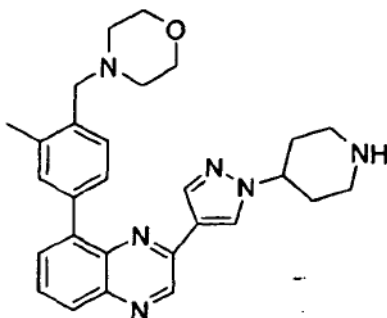


10 R_t =0.807 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 434 (M+1)⁺

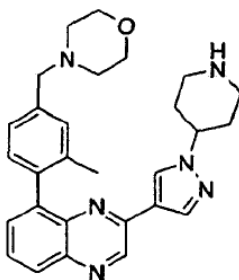
Ejemplo 145: 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



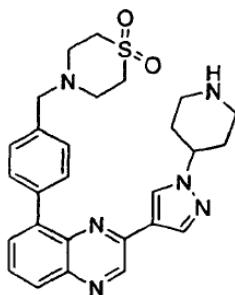
15 R_t =0.676 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 473 (M+1)⁺

Ejemplo 146: 8-(3-Metil-4-morfolin-4-ylmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

$R_t = 0.699$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 469 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 147: 8-(2-Metil-4-morfolin-4-ylmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina**

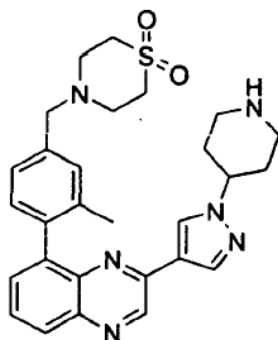
$R_t = 0.726$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 469 (M+1)⁺

Ejemplo 148: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ylmetil) -fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

10

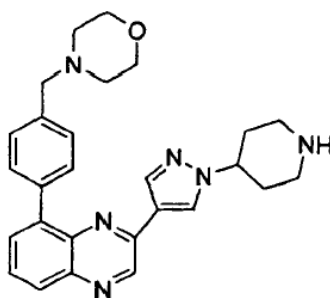
$R_t = 0.700$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 503 (M+1)⁺

Ejemplo 149: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -2-metil-fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) - quinoxalina



$R_t = 0.724$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 517 (M+1)⁺

Ejemplo 150: 8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina



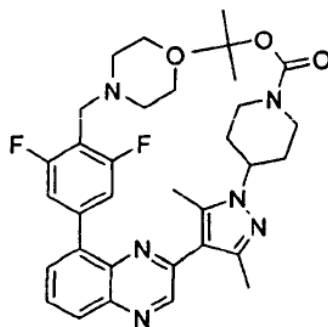
5

$R_t = 0.670$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 455 (M+1)⁺

Usando tert butil éster del ácido 4-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -3,5-dimetil-pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 96.1 pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico] y el ácido o los ésteres borónicos derivados apropiados se preparan los siguientes Ejemplos

10

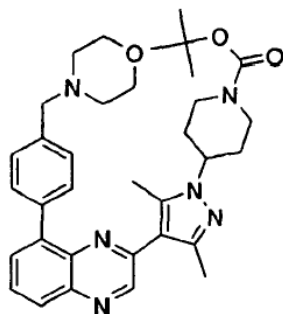
Ejemplo 151: tert butil éster del ácido 4-[4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3,5-dimetil-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxílico



15

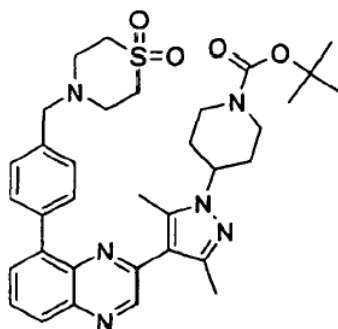
$R_t = 1.072$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 619 (M+1)⁺

Ejemplo 152: tert butil éster del ácido 4-{3,5-Dimetil-4-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



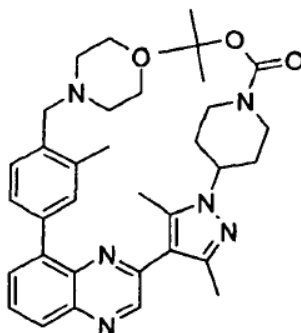
$R_t = 1.053$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 583 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 153:** tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-3,5-dimetil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



$R_t = 1.095$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 631 (M+1)⁺

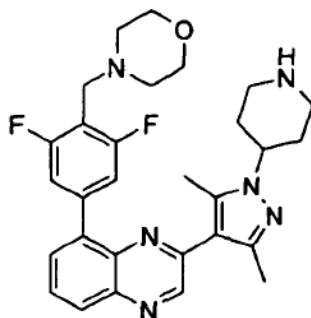
10 **Ejemplo 154:** Tert butil éster del ácido 4-{3,5-Dimetil-4-[8-(3-metil-4-morfolin-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico



$R_t = 1.083$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 597 (M+1)⁺

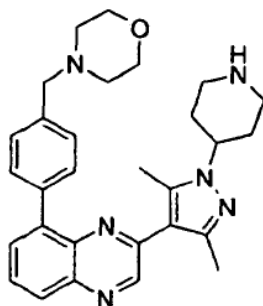
15 Los siguientes compuestos se obtienen de manera análoga al ejemplo 125 pero usando el material de partida apropiado de los ejemplos 151 a 154:

Ejemplo 155: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,5-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) - quinoxalina



R_t =0.725 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m/min); MS: 519 (M+1)⁺

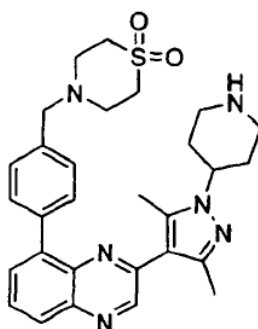
Ejemplo 156: 2-(3,5-Dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil-quinoxalina



5

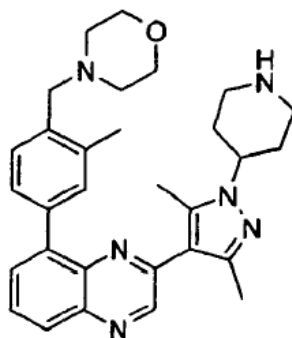
R_t =0.728 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 483 (M+1)⁺

Ejemplo 157: 2-(3,5-Dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) - fenil]quinoxalina

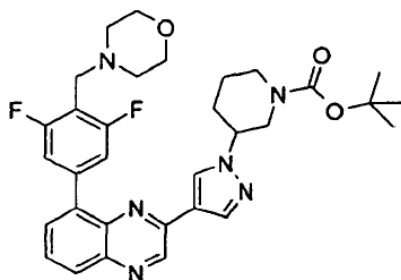


10

R_t =0.766 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN+ 0.1% TFA, rata de flujo 1.0m/min); MS: 531 (M+1)⁺

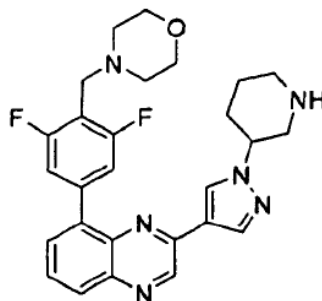
Ejemplo 158: 2-(3,5-Dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -8-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina

R_t = 0.751 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 497 (M+1)⁺

Ejemplo 159: Tert butil éster del ácido (rac)-3-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico

El compuesto del título se prepara usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando tert butil éster del ácido (rac)- 3-[4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 96.1 pero utilizando tert butil éster del ácido (rac)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -pirazol-1-il] -piperidina-1-carboxílico, tal como se obtiene en la Preparación 103] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados.

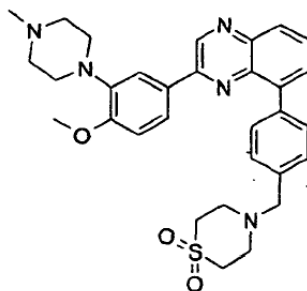
R_t = 1.046 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 591 (M+1)⁺

Ejemplo 160: (rac)-8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina

El compuesto del título es obtenido de forma análoga al ejemplo 125 pero usando tert butil éster del ácido (rac)-3-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico (como se obtiene en el ejemplo 159). R_t = 0.697 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 491 (M+1)⁺

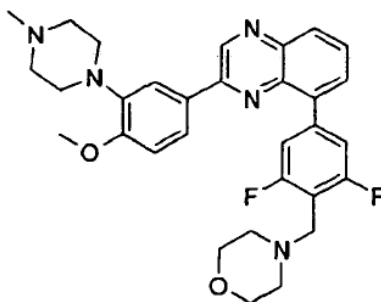
Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 8-Bromo-2-[4-metoxi³-(4-metilpiperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando 1-[2-Metoxi⁵-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -4-metilpiperazina en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 161: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-[4-metoxi³-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina



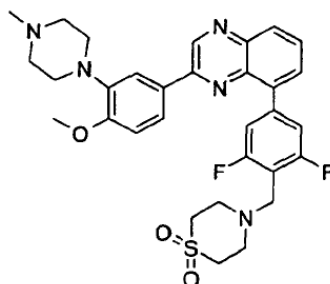
$R_t = 4.81$ min (Condiciones de HPLC B); MS: 558 (M+1)⁺

Ejemplo 162: 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-metoxi³-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina



$R_t = 4.68$ min (Condiciones de HPLC B); MS: 546 (M+1)⁺

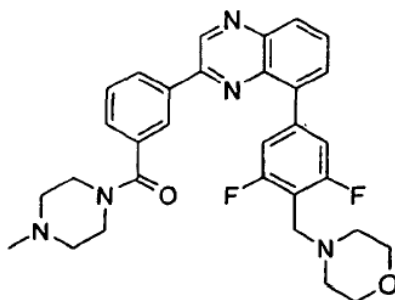
Ejemplo 163: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[4-metoxi³-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina



$R_t = 5.31$ min (Condiciones de HPLC B); MS: 594 (M+1)⁺

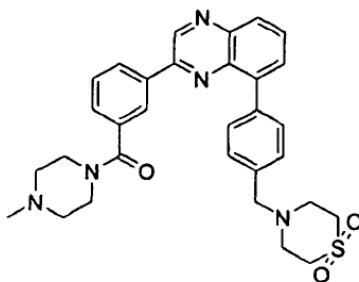
Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando [3-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -fenil] - (4-metil-piperazin-1-il) -metanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando (4-Metil-piperazin-1-il) - [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 164: {3-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -fenil}-(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



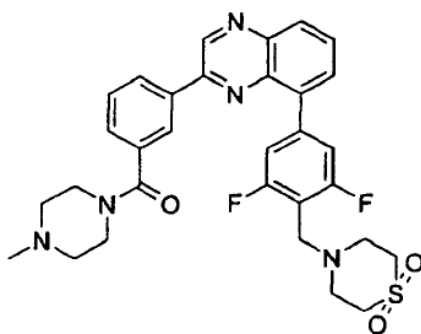
$R_t = 0.55$ min (Condiciones de HPLC A); MS: 544 (M+1)⁺

5 **Ejemplo 165:** (3-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il]-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



$R_t = 0.72$ min (Condiciones de HPLC A); MS: 556 (M+1)⁺

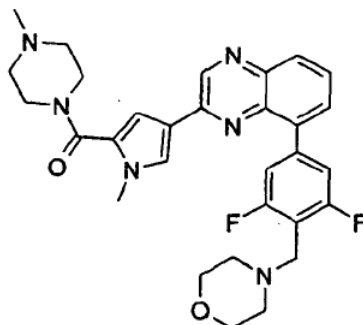
10 **Ejemplo 166:** (3-[8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}fenil) -(4-metilpiperazin-1-il) -metanona



$R_t = 0.87$ min (Condiciones de HPLC A); MS: 592 (M+1)⁺

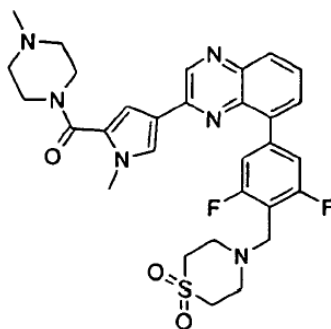
15 Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando [4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -1-metil-1H-pirrol-2-il] -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando (4-Metilpiperazin-1-il) -[1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -1H-pirrol-2-il] -metanona en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplos

Ejemplo 167: {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-y]-1-metil-1H-pirrol-2-il}-(4-metilpiperazin-1-il) -metanona



$R_t = 4.42$ min (Condiciones de HPLC B); MS: 547 (M+1)⁺

Ejemplo 168: (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-1-metil-1H-pirrol-2-il) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona



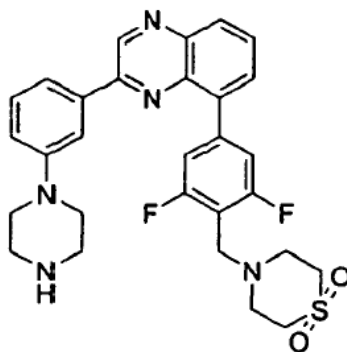
5

$R_t = 4.98$ min (Condiciones de HPLC B); MS: 595 (M+1)⁺

Usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[3-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -fenil] -piperazina-1-carboxílico [preparada de forma análoga a la etapa 1.5 pero utilizando tert butil éster del ácido 4-[3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il) -fenil] -piperazina-1-carboxílico en lugar de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico] en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina y el ácido borónico o derivado éster apropiados lleva a los siguientes Ejemplo

10

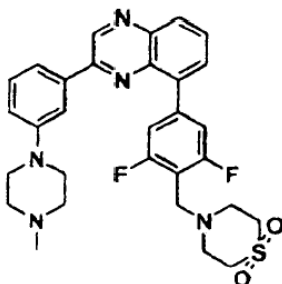
Ejemplo 169: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(3-piperazin-1-il-fenil) -quinoxalina



EL compuesto del título se obtiene después de la desprotección del tert butil éster del ácido 4-(3-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-fenil) -piperazina-1-carboxílico con TFA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. $R_t = 0.95$ min (Condiciones de HPLC A); MS: 550 (M+1)⁺

15

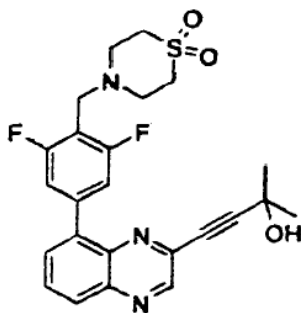
Ejemplo 170: 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[3-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] - quinoxalina



Una solución de 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(3-piperazin-1-il-fenil) -quinoxalina (como la obtenida en el ejemplo 169, 79 mg, 0.137 mmol) en MeOH (3 ml) y CH₂Cl₂ (1.5 ml) se trata con HCHO (41 µl, 0.550 mmol, 37% en H₂O/MeOH 9:1) y NaBH₃CN (35 mg, 0.546 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por HPLC preparativa en fase reversa (Waters) para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

R_t = 0.94 min (Condiciones de HPLC A); MS: 564 (M+1)⁺

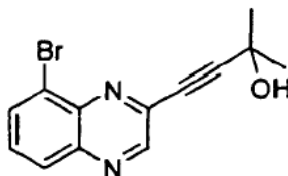
(Referencia) Ejemplo 171: 4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluorofenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-but-3-in-2-ol



El compuesto del título se prepara usando los mismos métodos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pero utilizando 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-but-3-in-2-ol (tal como se obtiene en la etapa 171.1) en lugar de 8-Bromo-2-(3,4,5-trimetoxil-fenil) -quinoxalina y el ácido o éster borónicos apropiados.

R_t = 0.945 min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nM, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 472 (M+1)⁺

Step 171.1: 4-(8-Bromo-quinoxalin-2-il) -2-metil-but-3-in-2-ol.

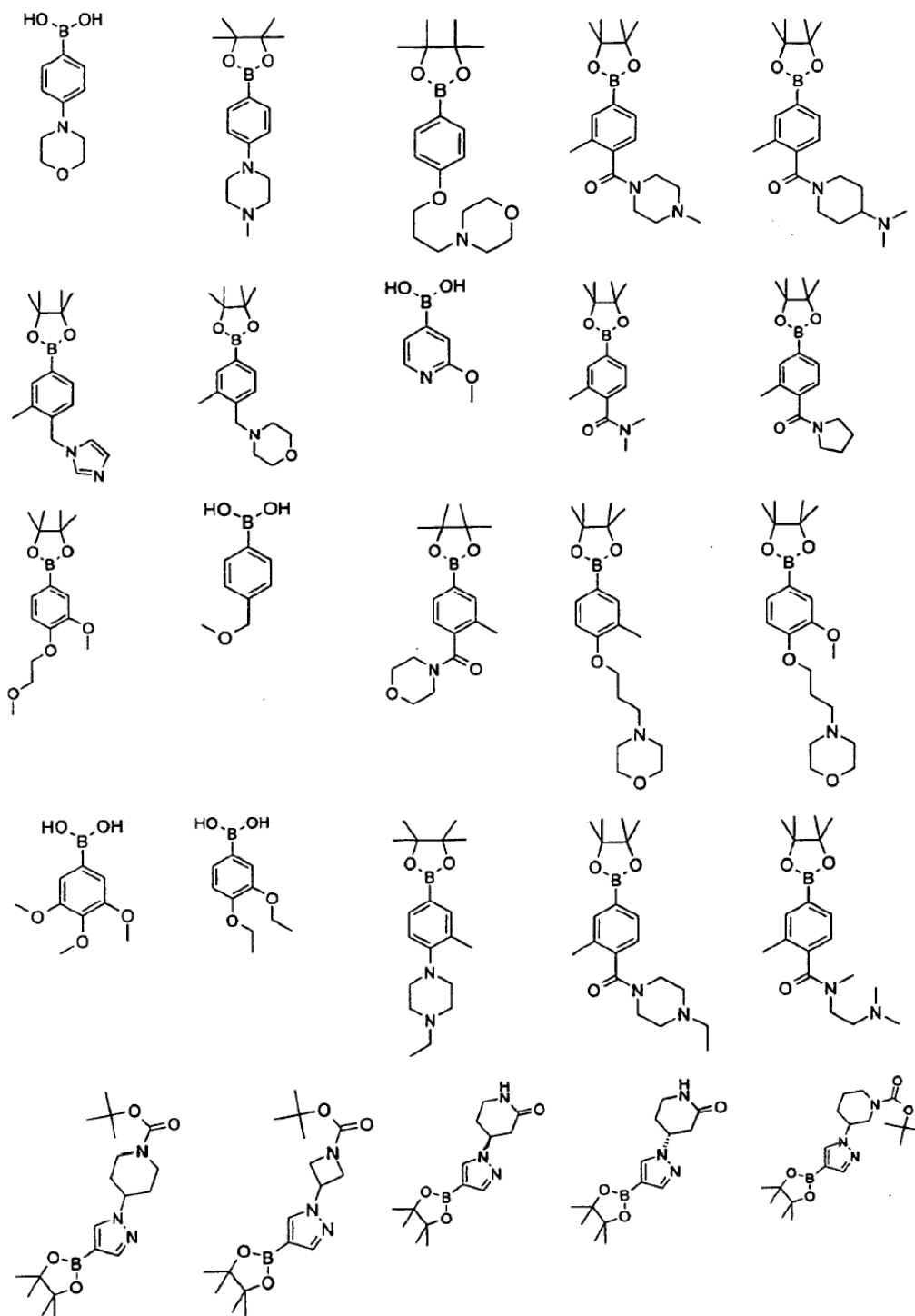


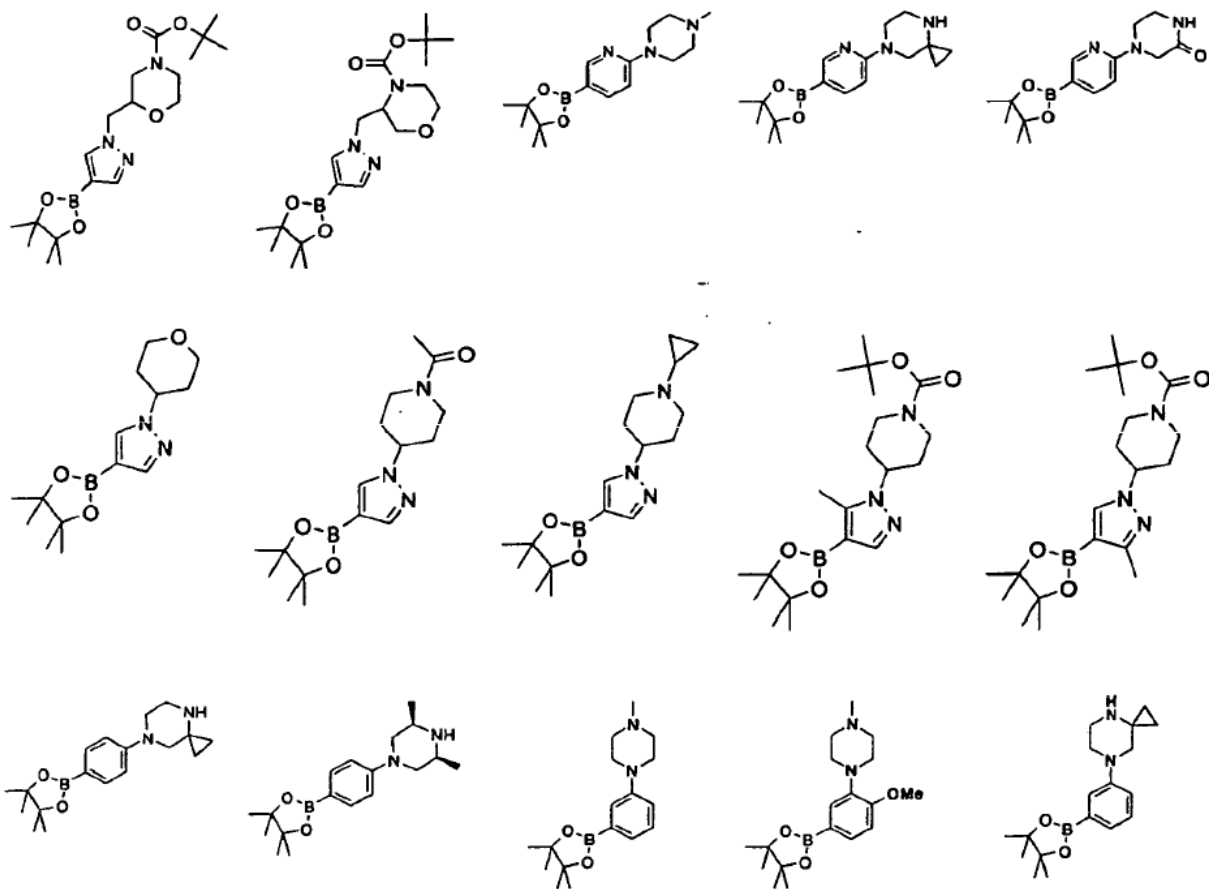
Se carga un tubo de microondas con 200 mg (0.821 mmol) de 8-Bromo-2-cloro-quinoxalina, 159 µl (1.64 mmol) de 2-Metil-but-3-yn-2-ol, 231 µl (1.64 mmol) de Et₃N, 6.26 mg (0.0329 mmol) de CuI y 11.8 mg (0.0164 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂. Después de varios ciclos de vacío/purga con argón, se agregan 5 ml de n-BuOH. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte sobre una solución de NaHCO₃ y se diluye con EtOAc y se separan las fases. La fase orgánica se lava varias veces con agua desionizada y la capa acuosa se reextrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y el filtrado se concentra en vacuo. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y se purifica por

cromatografía (sílicagel, hexano: EtOAc = 1:1) para producir el compuesto del título en forma de un aceite color pardo, $R_t = 1.026$ min (Acquity UPLC BEH C18, 2.1x50 mm, 1.7 micrones, detección 215 nm, 0.1 min 2% CH₃CN en H₂O, 2% a 100% CH₃CN en H₂O en 1.5 min, 0.4 min 100% CH₃CN + 0.1% TFA, rata de flujo 1.0 ml/min); MS: 291 (M+1, ⁷⁹Br)⁺.

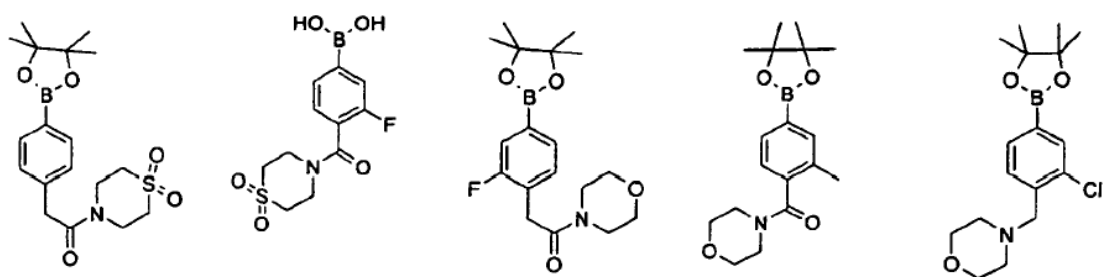
5 Ejemplo 172:

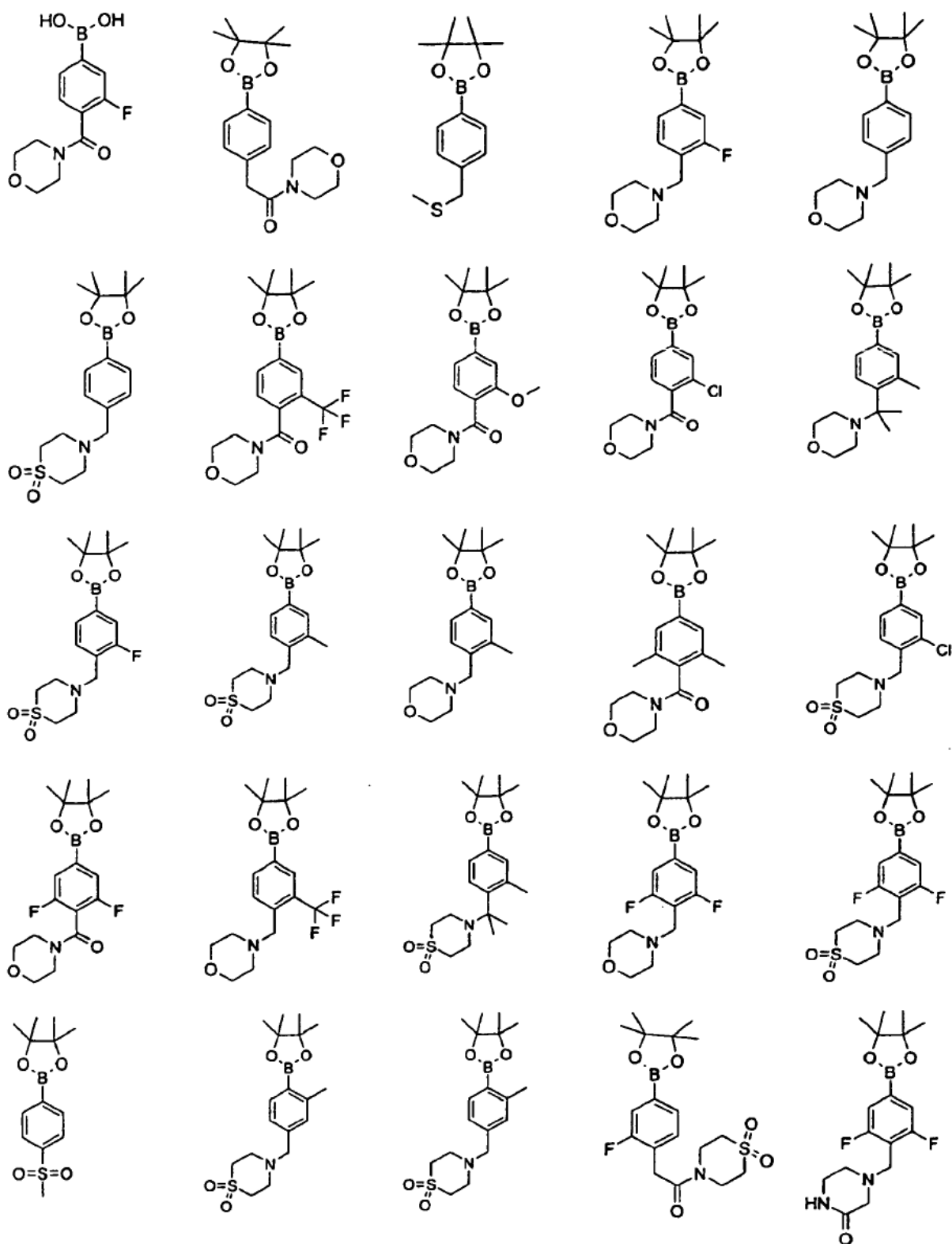
Pueden obtenerse compuestos de ejemplo adicionales de acuerdo con los procedimientos descritos aquí por sustitución en la posición 2 de 8-bromo-2-cloro-quinoxalina por uno de los siguientes ácidos borónicos o derivados éster:





seguido por sustitución en la posición 8 por uno de los siguientes ácidos borónicos o derivados éster:





Ejemplo 173: Ensayos de perfil de quinasas EPK de la familia JAK

La eficacia de los compuestos de la invención con inhibidores de la familia JAK: JAK1-3 y la actividad de la TYK quinasa pueden demostrarse como sigue:

Todas las cuatro quinasas de la familia de quinasas JAK se utilizaron como proteínas de fusión GST recombinantes que contienen los dominios de quinasa activa. La GST-JAK1 (866-1154), GST-JAK3(811-1124), y GST-TYK2(888-1187) fueron expresados y purificados por cromatografía de afinidad en la unidad de biología EPK. La GST-JAK2(808-1132) fue comprada de Invitrogen (Carlsbad, USA, #4288).

- 5 Los ensayos de quinasa se basan en el ensayo de desplazamiento de movilidad Caliper utilizando los sistemas LabChip 3000. Esta tecnología es similar a la electroforesis capilar y usa la separación impulsada por la carga de sustrato y producto en un chip microfluído.

- 10 Todas las reacciones de quinasa fueron llevadas a cabo en placas de microtitulación de 384 pozos en un volumen total de reacción de 18 µl. Las placas de ensayo fueron preparadas con 0.1 µl por pozo de compuesto de prueba en la concentración de prueba apropiada, tal como se describe bajo la sección "preparación de las diluciones del compuesto". Las reacciones se iniciaron combinando 9 µl de mezcla de sustrato (consistente de péptido y ATP) con 9 µl de dilución de quinasa. Las reacciones fueron incubadas durante 60 minutos a 30°C y detenidas por la adición de 70 µl de buffer de detención (100 mM Hepes, 5% DMSO, 0.1% reactivo de recubrimiento, 10 mM EDTA, 0.015% Brij 35).

- 15 Se utilizaron péptidos sintéticos marcados con fluorescencia como sustratos en todas las reacciones. Un péptido derivado de la secuencia de IRS-1 (péptido IRS-1, FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH₂ (SEQ ID NO: 1)) se utilizó para JAK1 y TYK2 un péptido denominado JAK3tide (FITC-GGEEEEYFELVKKKK-NH₂ (SEQ ID NO: 2)) para JAK2 y JAK3. Las condiciones específicas del ensayo se describen en la Tabla 1:

Tabla 1: Condiciones de ensayo para las pruebas individuales de quinasa

Quinasa	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Regulador	50 mM Hepes	50 mM Hepes	50 mM Hepes	50 mM Hepes
	pH 7.5,	pH 7.5,	pH 7.5,	pH 7.5,
	0.02% Tween	0.02% Tween	0.02% Tween	0.02% Tween
	20, 1 mM DTT,	20, 1 mM DTT,	20, 1 mM DTT,	20, 1 mM DTT, 0.02%
	0.02% BSA, 12 mM	0.02% BSA, 9 mM	0.02% BSA, 1.5 mM	BSA, 9 mM MgCl ₂
	MgCl ₂	MgCl ₂	MgCl ₂	
DMSO	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%
Concentración de quinasa	50 nM	1.8 nM	6 nM	40 nM
Concentración de péptido sustrato	5 µM	2 µM	2 µM	5 µM
Concentración de ATP	40 µM	20 µM	80 µM	30 µM

- 20 Las reacciones terminadas fueron transferidas al lector Caliper LabChip 3000 y el rendimiento de cada reacción se midió determinando la relación sustrato/producto.

Preparación de diluciones del compuesto

- 25 Los compuestos de prueba fueron disueltos en DMSO (10 mM) y transferidos en tunos de 1.4 ml de fondo plano o de matriz en forma de V portando un único chip de matriz 2D por agrupamientos de compuestos individuales. Los números de estos chips fueron enlazados distintivamente a los números de identificación de los compuestos individuales. Las soluciones de reserva fueron almacenadas a -20°C si no se usaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba se descongelaron los viales y se identificaron mediante un escáner con lo cual se generó una hoja de trabajo que guió las etapas de trabajo subsecuentes.

Las diluciones del compuesto se hicieron en placas de 96 pozos. Este formato permite el ensayo de cómo máximo 40 compuestos de prueba individuales a 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluye la producción de placas de predilución, placas maestras y placas de ensayo:

5 Placas de predilución: se utilizaron placas de polipropileno de 96 pozos como placas de predilución. Se preparó en total de 4 placas de predilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada uno sobre las posiciones de placa A1-A10, un compuesto estándar en A11 y un control de DMSO en A12. Las etapas de dilución se hicieron sobre un robot HamittonSTAR.

10 Placas maestras: 100 μ L de diluciones de compuesto individual, incluyendo compuesto estándar y controles de las 4 "placas de predilución" se transfirieron a una "placa maestra" de 384 incluyendo las siguientes concentraciones 1'820, 564, 182, 54.6, 18.2, 5.46, 1.82 y 0.546 μ M, respectivamente en 90% de DMSO.

15 Placas de ensayo: Se prepararon entonces placas de ensayo idénticas transfiriendo con pipeta 100 nL de cada una de las diluciones de compuesto de las placas maestras a "placas de ensayo" de 384 pozos. A continuación los compuestos fueron mezclado con 9 μ L de componentes de prueba más 9 μ L de enzima correspondiente a etapas de dilución 1:181 que permiten obtener las concentraciones finales de 10, 3.0, 1.0, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 y 0.003 μ M, respectivamente La preparación de las placas maestras fue manejada mediante el robot Matrix PlateMate Plus y la replicación de las placas de ensayo mediante el robot HummingBird.

20 Los valores IC₅₀ en el rango de aproximadamente 3 nM a aproximadamente 10 μ M, por ejemplo de aproximadamente 3 nM hasta aproximadamente 5 μ M, pueden encontrarse con compuestos de la invención de acuerdo con la fórmula (I).

Compuestos de ejemplo muestran actividades inhibitoras con respecto a las quinasas de la familia JAK con valores IC₅₀ mostrados en la Tabla 2.

25 Sobre la base de estos estudios, un compuesto de la invención puede ser utilizado con eficacia terapéutica especialmente contra trastornos dependientes de la proteína quinasa, especialmente enfermedades proliferativas mediadas por la actividad de las quinasas de la familia JAK.

Ejemplo 174: Inhibición de la ruta JAK-STAT

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la ruta JAK-STAT puede demostrarse como sigue:

30 El ensayo celular de rendimiento mediano (formato de 96 pozos), robusto y reproducible puede ser utilizado de rutina para establecer la activación funcional de las quinasas Janus (JAK), con base en la translocación nuclear de su sustrato, *Signal Transducer y Activator of Transcription (STAT)*. La translocación nuclear puede ser monitoreada en células HT1080 de fibrosa, transfectadas de manera estable con STAT1 fusionado a una proteína de fluorescencia verde (GFP). La estimulación con interferón- γ (IFN- γ) da como resultado una translocación nuclear dependiente de JAK1/JAK2 de STAT1-GFP que puede ser cuantificada utilizando el paquete de software Cellomics Cyto/NucTrans. Este ensayo puede ser utilizado para proveer un establecimiento del diferencial nuclear-citoplasmático (NCD) de GFP-STAT1 utilizando un colorante Hoechst para definir las fronteras del núcleo.

Clonación de STAT1 en pEGFP-N2:

40 El ADNc de STAT1 (GenBank Accession No. NM_007315) puede clonarse en marco con la Proteína de Florescencia Verde en pEGFP-N2 (Genebank Accession No. U57608, Clontech Cat. No. 6081-1) para obtener el plásmido final pEGFP-N2 STAT1 cn una fusión en marco de GFP en los terminales carboxi de STAT1.

Generación de Células de Fibrosarcoma HT1080 que expresan de manera estable GFP-STAT1:

45 Pueden obtenerse células de fibrosarcoma HT1080 a partir de ATCC (Cat. No. CCL-121) y pueden cultivarse en medio Eagle Modificado alfa (Gibco Cat. No. 41061-029) con FCS al 10% (Fetalclone II, Gibco, Cat. No. SH60066.03). Las células pueden ser transfectadas con pEGFP-N2 STAT1 utilizando Reactivo de Transfección Eugene 6 (Roche Diagnostics, Cat. No. 1 815 091) siguiendo el protocolo de los fabricantes (3 μ L de Eugene: 1 μ g de ADN). 24 horas después de la transfección el medio puede ser reemplazado y seleccionado en geneticina a 1 mg/ml (Gibco, Cat. No. 1031-019).

Preparación de las reservas de compuesto:

Los compuestos pueden disolverse en DMSO hasta una concentración de reserva final de 10 mM y almacenarse en alícuotas a 4°C. Los compuestos pueden ser prediluidos en DMSO al 100% a 10 mM, 3 mM, 1 mM, 0.3 mM, 0.1 mM, 0.03 mM, 0.01 mM y 0.003 mM. Subsecuentemente, los compuestos pueden ser diluidos en medio y agregados en 50 µl a las células. La concentración final del compuesto probado puede ser 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM, 0.1 µM, 0.03 µM, 0.01 µM y 0.003 µM y la concentración final de DMSO puede ser 0.1%.

Análisis celológico de la translocación nuclear de la estimulación de células STAT-1-GFP y tinción para el análisis celológico:

Las células de fibrosarcoma HT1080 pueden cultivarse en Medio Eagle alfa Modificado (Gibco Cat. No. 41061-029) con FCS al 10% (Fetalclone II, Gibco, Cat. No. SH60066.03), y 400 µg/ml G418 (Gibco, Cat. No. 10131-027).

Las células HT1080 STAT1-GFP pueden ser sembradas a una densidad de 10,000 células por pozo en placas Packard View-Plates™ (Cat. No. 6005182) de 96 pozos de fondo claro negro. 16-24 horas después, las células pueden ser tratadas durante 2 horas con 100 ng/ml IFN-γ (R&D Systems Cat. No. 285-IF), se lava dos veces con PBS precalentado y se fijan en 200 µl de solución de fijación precalentada (PBS, 3.7% Formaldehyde (Sigma, Cat. No. F-1635)) durante 10 minutos. Las placas pueden ser lavadas dos veces en 200 µl de PBS e incubarse, protegerse de la luz, en 100 µl de solución de tinción de ADN (PBS, 0.5 µg/ml Hoechst-33342 (Sigma, Cat. No. B-2261)) durante 1 minuto. Las placas pueden ser lavadas entonces una vez en PBS y agregarse 200 µl de PBS finalmente por pozo. Las placas, cubiertas finalmente con un adhesivo negro pueden ser leídas bien sea directamente o almacenadas a 4°C para generación posterior de imágenes. Cuando sea apropiado, los compuestos pueden ser agregados 30 minutos antes de la estimulación con IFN-γ.

Medición de la translocación nuclear de STAT1-GFP por imágenes y análisis de microscopía de fluorescencia automatizada Cellomics:

Las placas pueden leerse en un lector de placas de microscopio de fluorescencia automatizadas Cellomics® ArrayscanII equipada con una fuente de iluminación de luz blanca mercurio-xenón y un microscopio invertido Zeiss Axiovert, utilizando el cubo de filtro de emisión XF100 dicróico y los filtros de excitación correspondientes, magnificación 10x, y un objetivo de apertura numérica 0.3. La adquisición y el análisis de imágenes puede llevarse a cabo utilizando un protocolo a la medida basado en la bioaplicación "NuclearTranslocation" (para detalles, véanse los Apéndices). Para cada pozo pueden adquirirse imágenes múltiples (campos) hasta que un mínimo de 1000 células sea contadas utilizando dos canales: Canal 1 (Hoechst) = foco + máscara nuclear, Canal 2 (GFP) = cuantificación de señales en áreas de enmascaramiento como se delinea a continuación.

Los núcleos pueden ser identificados primero con base en la tinción Hoechst y en una máscara generada para cada núcleo que luego sirve como patrón para generar un círculo (erosionado hacia adentro por 1 píxel) y un anillo similar a un collar de 3 píxeles de anchura (salidas de compensación de 1 píxel), en las cuales se cuantifican respectivamente la intensidad nuclear y citoplasmática del GFP en el canal correspondiente. El análisis de contenidos altos produce numerosas mediciones por célula y la diferencial de intensidad GFP entre los enmascaramientos nucleares y citoplasmático pueden ser escogidos como medida de la relocalización de GFP-STAT1 subcelular. Los valores resultantes pueden ser promediados para todas las células en el pozo para obtener una medición individual más desviación estándar.

Para generar valores IC₅₀, el diferencial de GFP-STAT1 nuclear-citoplasmático de las células no tratadas puede utilizarse como línea base y utilizarse la siguiente ecuación para determinar el incremento en porcentaje en la translocación nuclear:

Porcentaje = 100 * (NCD compuesto pretratado estimulado con INF-γ- NCD no tratado)/(NCD pretratado con DMSO estimulado con IFN- γ – NCD no tratado)

Tabla 2: Actividades inhibitoras de JAK1-3 y TYK quinasa y actividades inhibitoras de la ruta JAK/STAT

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [µmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [µmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [µmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [µmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [µmol l ⁻¹]
1	N.D.	0.082	4.4	N.D.	N.D.
2	N.D.	0.12	5.4	N.D.	N.D.
3	N.D.	0.085	9.4	N.D.	10.802

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
4	N.D.	0.22	> 10	N.D.	N.D.
5	N.D.	0.11	> 10	N.D.	N.D.
6	N.D.	0.067	4.5	N.D.	5.366
7	N.D.	0.095	8.422	N.D.	N.D.
8	N.D.	0.11	> 10	N.D.	N.D.
9	N.D.	0.17	>10	N.D.	N.D.
10	N.D.	0.093	> 10	N.D.	N.D.
11	0.039	0.0090	0.81	0.26	0.7025
12	0.18	0.0525	> 10	N.D.	N.D.
13	0.027	0.0051	0.33	0.235	0.47
14	N.D.	0.08	4.3	N.D.	5.095
15	N.D.	0.081	> 10	N.D.	N.D.
16	N.D.	0.019	1.5	N.D.	N.D.
17	N.D.	0.013	1.3	N.D.	1.345
18	0.23	0.038	2.3	N.D.	0.3395
19	0.059	0.018	0.8	N.D.	1.84
20	0.16	0.024	1.2	N.D.	5.775
21	1.8	0.21	5.2	N.D.	> 10
22	N.D.	0.073	>10	N.D.	8.195
23	N.D.	0.2	> 10	N.D.	N.D.
25	N.D.	0.042	>10	N.D.	>10
26	N.D.	0.022	0.7	N.D.	0.7725
27	N.D.	0.034	1.7	N.D.	0.198
28	N.D.	0.012	>10	N.D.	2.18
29	N.D.	0.1	>10	N.D.	11.35
30	N.D.	0.011	1.5	N.D.	3.805

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
31	N.D.	0.0073	1.1	N.D.	3.515
32	0.57	0.084	2.7	N.D.	7.788
33	N.D.	0.032	3.1	N.D.	9.885
34	0.027	0.0041	0.49	0.088	0.338
35	0.094	0.0119	1.863	0.52	1.72
36	0.041	0.017	0.94	N.D.	3.86
37	0.068	0.014	0.78	N.D.	3.075
38	N.D.	0.023	4.2	N.D.	N.D.
39	N.D.	0.19	> 10	N.D.	N.D.
40	0.0784	0.0073	0.627	0.29	0.160
41	0.13	0.0063	0.64	N.D.	0.3455
42	0.715	0.018	2.15	1.45	0.857
43	0.42	0.027	0.37	0.715	1.127
44	0.15	0.00655	0.405	0.24	0.049
45	0.19	0.03	2.2	N.D.	2.4015
46	0.11	0.02	1.6	N.D.	2.8155
47	N.D.	0.038	> 10	N.D.	
48	0.0099	< 0.003	0.077	N.D.	0.15
49	0.26	0.038	4.4	N.D.	1.225
50	0.038	0.00705	> 10	1.6	1.65
51	0.12	0.0315	>10	> 10	2.045
52	0.0975	0.032	1.1	0.985	2.95
53	0.012	< 0.003	0.215	0.0935	0.15
54	0.017	< 0.003	0.065	N.D.	0.14
55	1.7	0.09	4.2	N.D.	3.144
56	0.15	0.012	0.57	N.D.	0.471

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
57	0.08	< 0.003	0.17	N.D.	0.163
58	0.09	0.011	0.32	N.D.	0.2205
59	0.52	0.02	1.95	N.D.	0.635
60	1.6	0.11	3.8	N.D.	4.75
61	0.165	0.015	1.4	N.D.	0.235
62	0.0445	0.0057	0.33	N.D.	0.082
63	0.37	0.0775	4.3	1.45	0.9865
64	0.068	0.00495	0.29	0.165	0.0465
65	0.24	0.0155	0.86	N.D.	2.185
66	0.14	0.00605	0.25	N.D.	1
67	0.0965	< 0.003	0.405	N.D.	0.475
68	2.3	0.109	6.85	N.D.	4.89
69	0.075	0.0067	0.89	N.D.	0.53
70	0.36	0.0305	1.75	1.35	0.5635
71	0.16	0.0081	0.79	0.51	2.4795
72	0.11	0.0057	0.67	N.D.	1.115
73	0.19	0.028	0.37	N.D.	> 10
74	0.31	0.025	1.3	N.D.	2.6095
75	0.41	0.034	1.7	N.D.	> 10
76	0.69	0.0595	4.1	N.D.	5.99
77	N.D.	0.13	9.8	N.D.	
78	N.D.	0.15	>10	N.D.	9.69
79	N.D.	0.52	> 10	N.D.	
80	3.8	0.075	4.55	N.D.	1.549
81	1.15	0.0165	0.78	N.D.	0.389
82	0.49	0.014	1.25	N.D.	0.9455

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
83	0.0335	0.00625	0.89	0.27	2.08
84	0.0585	0.0055	0.975	0.27	1.46
85	0.0125	0.00325	0.22	0.115	0.24
86	0.00665	< 0.003	0.11	0.038	0.093
87	0.225	0.0335	3.5	0.72	1.32
88	0.027	0.00655	0.84	0.113	0.7
89	0.135	0.034	3.95	0.45	1.336
92	1.385	0.043	4.9	3.65	2.135
93	0.185	0.022	1.25	0.67	3.01
94	0.455	0.027	2.15	0.985	1.53
95	0.018	< 0.003	0.0735	0.04	0.105
96	0.053	< 0.003	0.26	0.0505	0.0355
97	0.72	0.0195	9.15	0.51	0.495
98	0.3898	0.011	5.4	0.5434	0.2025
99	0.87	0.022	4.85	0.805	1.36
100	1.4	0.13	N.D.	1.2	12.6
101	0.575	0.014	1.025	1.45	N.D.
102	1.216	0.074	5.333	2.7275	0.0315
103	1.15	0.0305	3.6	1.2	0.824
104	0.052	< 0.003	0.39	0.13	0.42
105	0.81	0.032	1.8	0.985	0.895
106	0.365	0.082	0.195	1.9725	0.2015
107	1.35	0.0955	9.8	2.95	2.4665
108	0.254	0.0245	2.4	0.417	0.15
109	0.15	0.024	N.D.	0.36	3.065
110	5.55	0.575	> 10	9.3	1.588

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
111	0.92	0.1045	9.3	1.7	1.232
112	5.35	0.32	> 10	> 10	13.6
113	0.615	0.0285	3.3	1.15	1.935
114	0.25	0.0115	1.65	0.345	6.385
115	0.0725	0.0093	1.6	0.48	1.44
116	0.243	0.008	2.9	0.437	N.D.
117	0.0765	< 0.003	1.035	0.125	0.06
118	0.47	0.025	>10	0.955	0.36
119	0.25	0.00985	6.4	0.28	0.34
120	0.13	0.013	N.D.	0.35	1.73
121	0.2	0.0038	N.D.	0.23	N.D.
122	0.475	0.00935	3.25	0.54	N.D.
123	0.135	0.005	1.95	0.17	0.18
125	0.31	<0.003	N.D.	0.21	0.369
127	0.066	<0.003	N.D.	0.038	0.086
128	0.13	<0.003	N.D.	0.16	0.196
129	0.078	<0.003	N.D.	0.096	0.162
130	0.15	0.0034	N.D.	0.2	0.163
131	0.05	<0.003	N.D.	0.033	0.09
133	0.55	0.0054	N.D.	0.75	0.84
135	0.24	0.0061	N.D.	0.51	1.35
136	0.29	0.0046	N.D.	0.26	0.532
144	0.96	0.025	N.D.	0.97	7.655
145	0.25	0.01	N.D.	0.3	0.685
146	0.84	0.0092	N.D.	0.57	3.39
147	1.5	0.097	N.D.	1	N.D.

(continuación)

Ej. n°	JAK1 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	JAK3 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	TYK2 IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]	STAT1 translo IC ₅₀ [μmol l ⁻¹]
148	0.073	0.0034	N.D	0.11	0.73
149	0.65	0.051	N.D	0.9	9.56
150	0.83	0.03	N.D	0.83	4.275
155	3.4	0.063	N.D	7.6	N.D
156	>10	0.95	N.D	>10	N.D
157	3.6	0.14	N.D	6.4	N.D
158	>10	0.65	N.D	>10	N.D
160	0.36	0.0064	N.D	0.4	N.D
161	0.11	<0.003	N.D	0.48	N.D
162	0.069	0.0057	N.D	0.36	N.D
163	0.077	<0.003	N.D	0.088	N.D
164	0.3	0.05	N.D	2	N.D
165	0.16	0.074	N.D	1.2	N.D
166	0.07	0.011	N.D	0.27	N.D
167	0.053	0.0081	N.D	0.18	N.D
168	0.016	<0.003	N.D	0.03	N.D
169	0.017	<0.003	N.D	0.026	N.D
170	0.021	0.004	N.D	0.14	0.296
171	0.44	0.07	N.D	2	N.D
N.D. = no determinado					

Ejemplo 175: Cápsulas blandas

5 5000 cápsulas de gelatina blanda, comprendiendo cada uno como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes, se preparan como sigue: se suspenden 250 g de ingrediente activo pulverizado en 2L de Lauroglikol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé SA, saint Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador húmedo. Se introducen entonces porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

Lista de secuencias

<110> Novartis AG

10 <120> Derivados de Quioxalina como inhibidores de la actividad de tirosina quinasa de quinasas janus

<130> 50865A

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Derivado IRS-1 (mamífero) de sustrato de receptor de quinasa de insulina marcado con FITC, véase J. Biol. Chem. 268(33), 125146-51 (1993)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> x en el terminal C es ácido amonocaproico marcado con FITC

15 <220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> x en el terminal N es glicilamida (Gli-NH₂)

<400> 1

20

	Xaa	Lys	Lys	Ser	Arg	Gly	Asp	Tyr	Met	Thr	Met	Gln	Ile	Xaa
	1				5					10				

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

25 <220>

<223> Péptido marcado con FITC sustrato para JAK2 y JAK3, Caliper Sciences, Mountain view, California, USA

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

30 <223> x en el terminal C como glicina marcada con FITC

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

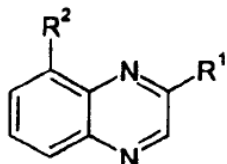
<223> x en el terminal N es lisilamida (Lys-NH₂)

5 <400> 2

Xaa	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Phe	Glu	Leu	Val	Lys	Lys	Lys	Xaa
1				5					10					15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde

5 R¹ es arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

R² es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 R⁸;

en donde,

el o cada R⁷ se selecciona independientemente de -W-R¹⁰, en donde:

10 W es un enlace o enlazante que comprende 1 a 20 átomos en cadena, que comprende uno o más enlazantes seleccionados de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R¹¹)-, hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido, y heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, excepto cuando W es un enlace; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5

R¹³ opcionalmente sustituido; y -(CH₂)ₖ-heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido;

R¹¹ se selecciona de R¹², -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)OR¹² y -S(O)R¹²;

15 R¹² se selecciona de hidrógeno; hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido; y -(CH₂)ₖ-heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido;

R¹³ se selecciona de R¹⁴, hidrocarbilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹⁴ opcionalmente sustituido; y -(CH₂)ₖ-heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹⁴ opcionalmente sustituido;

20 R¹⁴ se selecciona independientemente de halógeno trifluorometilo, ciano, nitro, oxo, =NR¹⁵, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)R¹⁸, -C(O)OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -C(NR¹⁵)N(R¹⁵)R¹⁶, -S(O)IR¹⁵, -S(O)IN(R¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)N(R¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶ y -N(R¹⁵)S(O)IR¹⁶;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o seleccionado de hidrocarbilo y -(CH₂)ₖ-heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno ciano, amino, hidroxilo, C₁-₆ alquilo y C₁-₆ alcoxi;

25 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

l es 0, 1, o 2, y en donde,

al menos un R⁸ es Y-R¹⁷, en donde,

Y es un enlace o enlazante que comprende 1, 2, 3 o 4 enlaces selecciona independientemente de -O-, -C(O)-, -S(O)-, -N(R¹¹)- y C₁-₆ alquileo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido, y

30 R¹⁷ es heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R¹³ opcionalmente sustituido,

y en donde R^2 comprende opcionalmente uno o más sustituyentes R^8 adicionales en donde dichos R^8 adicionales son cada uno independientemente seleccionado de, C_{1-6} alquilo, C_{1-8} alcoxi y halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula (II) como se define en la reivindicación 1, en donde R' es fenilo, piridinilo o pirazolilo.

5 3. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^{10} es hidrocarbilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido o R^{10} es heterociclilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{10} es C_{1-6} alquilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido o piperadilo, piperazinilo o morfolinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

10 5. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 está sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , en donde al menos un R^7 se selecciona de hidroxilo,

C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido,

C_{1-6} alcoxi 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido,

C_{1-6} alcoxialquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido,

15 -S(Q) R^{15} ,

-S(O) $N(R^{15})R^{16}$ y

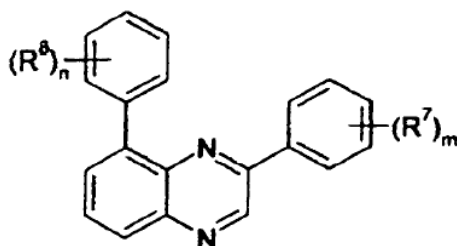
-N(R^{15})S(O) R^{16} ,

en donde R^{15} y R^{16} son cada uno hidrógeno o C_{1-6} alquilo 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

20 6. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde Y se selecciona de -C(O)-, - C_{1-6} alquilen-, -C(O)- C_{1-6} alquilen- y - C_{1-6} alquilen-C(O)-, en donde las unidades estructurales C_{1-6} alquilen son 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituidas.

7. Un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en donde R^{17} es morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo, 1, 2, 3, 4 o 5 R^{13} opcionalmente sustituido.

25 8. Un compuesto de la fórmula (II) como se define en la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (IV):



(IV)

en donde m y n son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto seleccionado de:

30 (3-Fluoro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil)-morfolin-4-il-metanona,

8-(4-Metanosulfonil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,

- 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 8-[4-(Propane-2-sulfonil) -fenil] -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 4-[3-(3,4,5-Trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida,
 N-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida,
 5 N-Etil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida,
 N,N-Dimetil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -bencenosulfonamida,
 N-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -benzamida,
 Morfolin-4-il-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-metanona,
 1-Morfolin-4-il-2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona,
 10 N-{4-[3-(3,4,5-Trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-metanosulfonamida,
 1-(1,1-Diosido-tiomorfolin-4-il) -2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona,
 1-(4-Metil-piperazin-1-il) -2-{4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}*etanona,
 8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 {2-Metil-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 15 2-Fluoro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {2-Cloro-4-[3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 8-[4-(1,1-Diosido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 8-(3-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalina,
 20 4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -N-metil-bencenosulfonamida,
 2-(3,4-Dimetoxi-fenil) -8-(4-metanosulfonil-fenil) -quinoxalina,
 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-(4-metilsulfanilmetil-fenil) -quinoxalina,
 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-(4-metanosulfonilmetil-fenil) -quinoxalina,
 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-morfolin-4-il-etanona,
 25 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-(1,1-diosido-tiomorfolin-4-il) -etanona,
 {4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 N-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-metanosulfonamida,
 2-{4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fenil}-1-morfolin-4-il-etanona,
 {4-[3-(3,4-Dietoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -2-fluoro-fenil}-(1,1-diosido-tiomorfolin-4-il) -metanona,
 30 2-(3,4-Dietoxi-fenil) -8-[4-(1,1-diosido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil]-fenil] -quinoxalina,
 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina,

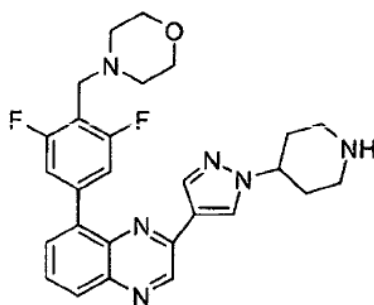
- 2-(4-{3-[3-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona,
 (2-Fluoro-4-{3-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona,
 N-(4-{3-[3-Metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -metanosulfonamida,
 8-(4-Metanosulfonilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
- 5 N-(3-[8-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-fenil) -metanosulfonamida,
 N-{3-[8-(4-Etanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -fenil}-metanosulfonamida,
 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona,
 2-(4-{3-[3-Metil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona,
 {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metil-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il) -metanona,
- 10 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -(4-metilpiperazin-1-il) -
 metanona,
 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -
 metanona,
 1-Morfolin-4-il-2-{4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona,
- 15 {2-Metil-4-[3-(4-morfolin-4-il-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 8-(4-Etanosulfonil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -2-(3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
 2-(2-Fluoro-4-{3-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
- 20 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-[3-metoxi-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil] -quinoxalina,
 4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2,N,N-trimetil-benzamida,
 2,N,N-Trimetil-4-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-3-trifluorometil-fenil) -quinoxalin-2-il] -benzamida,
- 25 4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2,N,N-trimetil-benzamida,
 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-metil-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -morfolin-4-il-metanona,
 {4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metil-fenil}morfolin-4-il-metanona,
 {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {2-Metil-4-[8-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 30 (4-{8-[3-Cloro-4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -morfolin-4-il-metanona,
 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -morfolin-4-il-metanona,
 (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona,

- (4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -morfolin-4-il-metanona,
 {4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metil-fenylypirrolidin-1-il-metanona,
 {4-[8-(3,5-Difluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenil) -quinoxalin- 2- il] - 2-metil- fenil}-pirrolidin- 1- il-metanona,
 (4-{8-[3-Cloro-4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-2-metilfenil) -pirrolidin-1-il-metanona,
 5 (2- Metil- 4- {3-[3- metil- 4-(pirrolidina- 1- carbonil) -fenil] -quinoxalin- 5- il}-fenil) -pirrolidin- 1- il- metanona,
 1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin- 4-il) -2- {2- fluoro-4-(3-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-etanona,
 8-[4-(1,1- Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3- metil- fenil] - 2-(3- metil- 4- morfolin- 4- ilmetil- fenil) -quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
 10 1-(1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- il- 2- {2- fluoro- 4-[3-(4- imidazol- 1- ilmetil- 3-metil- fenil) -quinoxalin- 5-il] -fenil}-
 etanona,
 (1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- il) -(2- fluoro- 4- {3-[4-(3-morfolin- 4- il- propoxi)-fenil] -quinoxalin- 5- il}-fenil) -metanona,
 1-Morfolin-4-il-2-(4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}fenil) -etanona,
 (2-Fluoro-4-{3-[4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona,
 2-(2- Fluoro- 4-{3-[3-metil-4-(3-morfolin-4- il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-iletanona,
 15 4-[8-(4-Etanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metoxi-fenol,
 2-{4-[7-Fluoro-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-1-morfolin-4-il-etanona,
 {4-[7-Metil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 (4-Etil- piperazin-1-il) -(2-metil-4- {8-[3-metil-4-(1-metil-1-morfolin- 4-il-etil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-fenil) -metanona,
 20 {4-[8-[4-[1-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-il) -1-metil-etil] -3-metil-fenil]-quinoxalin-2-il] -2-metil-fenil] -(4-etil-piperazin-1-il) -
 metanona,
 {4-[8-(3,5- Difluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil- fenil) -quinoxalin- 2- il] - 2-metil- fenil}-(4- etil- piperazin- 1-il) -metanona,
 2-(4-{3-[3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3-fluoro-fenil] -2-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil] -quinoxalina,
 25 8-[4-(1,1- Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro- fenil] - 2-[3- metoxi- 4-(3- morfolin- 4- il- propoxi)-fenil] -
 quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina,
 2-(2-Fluoro-4-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -1-morfolin-4-il-etanona,
 (2,6-Difluoro-4-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona,
 30 8-[4-(1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro-fenil] - 2-[4-(4-metil-piperazin- 1- il) -fenil] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-[4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil) -3-metilfenil] -quinoxalina,

- 2-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil) -3-metil-fenil] -8-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
 4-[8-(3,5-Difluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil-fenil) -quinoxalin- 2-il] -N-(2- dimetilamino-etil) -2,N-dimetilbenzamida,
 N-(2-Dimetilamino-etil) -4-{8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluorofenil] -quinoxalin-2-il}-2,N-dimetil-
 benzamida,
- 5 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
 {2,8-Difluoro-4-[3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
 8-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
 {2-Metil-4-[3-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalin-5-il] -fenil}-morfolin-4-il-metanona.
- 10 {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -2-metil-fenil}-(4-dimetilamino-piperidin-1-il) -metanona,
 (4-Dimetilamino-piperidin-1-il) -(4-{8-[4-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluorofenil] -quinoxalin-2-il}-2-metil-
 fenil) -metanona,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-(4-etil-piperazin-1-il) -3-metil-fenil] -quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[3-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina,
- 15 (4-{3-[3-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalin-5-il}-2-metil-fenil) -morfolin-4-il-metanona,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(2-metoxi-piridin-4-il) -quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1- Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro- fenil] - 2-[6-(4- metil- piperazin- 1- il) -piridin- 3-il] -quinoxalina,
 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-[6-(4-metil-piperazin-1-il) -piridin-3-il] -quinoxalina,
- 20 5-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -piridina-2-carboxílico acid (2-dimetilamino-etil) -metil-
 amida,
 ácido 5-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-piridina-2-carboxílico (2-
 dimetilamino-etil) -metil-amida,
- 25 ácido 5-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3-metil-piridina-2-carboxílico (2-dimetilamino-etil) -
 metil-amida,
 ácido 5-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-3-metilpiridina-2-carboxílico (2-
 dimetilamino-etil) -metil-amida,
 (2-Metil- 4- {3-[1-(3-morfolin- 4- il-propil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin- 4-il-metanona,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[1-(2-metoxi-etil) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina,
- 30 2-(1-Azetidin-3-il-1H-pirazol-4-il) -8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalina,
 4-(2,6-Difluoro-4-{3-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-bencil) -piperazin-2-ona,
 (2,6-Difluoro- 4-{3-[1-(tetrahydro-piran-4-il) -1H-pirazol-4-il] -quinoxalin-5-il}-fenil) -morfolin-4-il-metanona,
 4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -N-(2-idroxi-etil) -2-metil-benzamida,

- 1-(4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidin-1-il) -etanona,
- ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico 2-metoxi-etil éster,
- 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-{1-[1-(2-metoxi-etil) -piperidin-4-il] -1H-pirazol-4-il}-quinoxalina,
- 5 Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -5-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(5-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3-metil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 10 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3-metil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 2-[1-(1-Ciclopropil-piperidin-4-il) -1H-pirazol-4-il] -8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
- Ciclopropil-(4-{4-[8-(3,5-difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidin-1-il) -metanona,
- Ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico metil éster,
- 15 1-(4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3-metil-pirazol-1-il}-piperidin-1-il) -2-metil-propan-1-ona,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil}-piperidina-1-carboxílico,
- 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 20 Tert butil éster del ácido (rac)-3-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-ilmetil}-piperidina-1-carboxílico,
- (rac)-8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(4-Metanosulfonil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 25 Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 30 Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(2-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-(4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-(4-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -2-metil-fenil] -quinoxalin-2-il}-pirazol-1-il) -piperidina-1-carboxílico,
- 35 Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 8-(4-Metanosulfonil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 8-(3-Fluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,

- 8-(3-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 8-(2-Metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -2-metil-fenil] -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 5 8-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- Tert butil éster del ácido 4-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -3,5-dimetil-pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-{3,5-Dimetil-4-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 10 Tert butil éster del ácido 4-(4- {8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -fenil] -quinoxalin-2-il}-3,5-dimetilpirazol-1- il) -piperidina-1-carboxílico,
- Tert butil éster del ácido 4-{3,5-Dimetil-4-[8-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico,
- 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(3,5-dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 15 2-(3,5-Dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
- 2-(3,5- Dimetil- 1- piperidin- 4- il-1H- pirazol- 4- il) -8-[4-(1,1- dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) -fenil] -quinoxalina,
- 2-(3,5-Dimetil-1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -8-(3-metil-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalina,
- Tert butil éster del ácido (rac)-3-{4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -pirazol-1-il}-piperidina-1-carboxílico.
- 20 (rac)-8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-3-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,
- 8-[4-(1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) -fenil] - 2-(4-metoxi- 3-(4-metil- piperazin- 1- il) -fenil] -quinoxalina,
- 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-[4-metoxi³-(4-metil-piperazin-1-il) -fenil] -quinoxalina,
- 8-[4-(1,1- Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro- fenil] - 2-[4- metoxi- 3-(4- metil- piperazin- 1-il) -fenil] - quinoxalina,
- 25 {3-[8-(3,5- Difluoro- 4-morfolin- 4- ilmetil-fenil) -quinoxalin- 2- il] -fenil}-(4-metil- piperazin-1-il) -metanona,
- (3- {8-[4-(1,1- Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) -fenil] -quinoxalin- 2- il}-fenil) -(4- metil- piperazin- 1-il) -metanona,
- (3-{8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -quinoxalin-2-il}-fenil) -(4-metil-piperazin-1-il) -metanona,
- {4-[8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -quinoxalin-2-il] -1-metil-1H-pirrol-2-il}-(4-metil-piperazin-1-il) -metanona,
- (4- {8-[4-(1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro-fenil] -quinoxalin- 2- il}- 1-metil-1H-pirrol- 2-il) -(4-metil- piperazin-1-il) -metanona,
- 30 8-[4-(1,1-Dioxido-tiomorfolin-4-ilmetil) -3,5-difluoro-fenil] -2-(3-piperazin-1-il-fenil) -quinoxalina,
- 8-[4-(1,1-Dioxido- tiomorfolin- 4- ilmetil) - 3,5- difluoro-fenil] - 2-[3-(4-metil-piperazin- 1- il) -fenil] -quinoxalina.
10. The compound 8-(3,5-Difluoro-4-morfolin-4-ilmetil-fenil) -2-(1-piperidin-4-il-1H-pirazol-4-il) -quinoxalina,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento, prevención o retardo o progresión de una enfermedad proliferativa o inmunológica.
12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es una enfermedad proliferativa seleccionada de enfermedades tumorales, leucemias, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis con metaplasia mieloide.
- 10 13. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune seleccionada de rechazo a trasplante de órganos, lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, soriasis, dermatitis, enfermedad de Crohn, diabetes tipo 1 y complicaciones de la diabetes tipo 1.
14. Un compuesto de la fórmula (II) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso terapéutico.
- 15 15. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (II) como se define en las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende adicionalmente uno o más compuestos antiproliferativos, citostáticos o citotóxicos.
- 20 17. Una combinación de un compuesto de la fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con uno o más otros agentes terapéuticos.