Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA836156

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092048- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 16:34:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-92048

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE UREA DE TETRAHIDROQUINOXALINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usqaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092048- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 16:34:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 308

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Alain BRAUN**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Olivier CRESPIN**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. **Claudie NAMANE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. **Eric NICOLAI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. **François PACQUET**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

6. **Cécile PASCAL**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

7. **Christophe PHILIPPO**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

8. **Olivier VENIER**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No: PCT/FR2009/000083 Fecha: 27 de enero de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/112691 A3 Fecha: 17 de septiembre de 2009

6 **Título (54)**
DERIVADOS DE UREA DE TETRAHIDROQUINOXALINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 401/012 A61P 3/00, A61P 27/06 A61K 31/506

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	28 de enero de 2008	0800429
	FR	8 de agosto de 2008	0804521

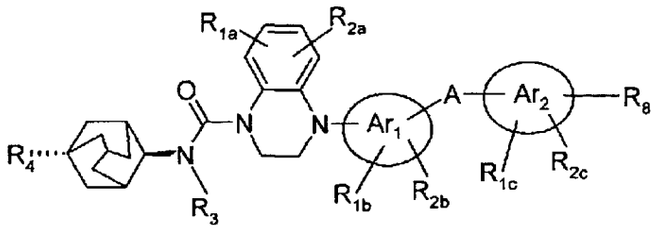
9 **Comprobante de pago No.:** 10-49,769 **Fecha:** 21 de junio de 2010
Comprobante de pago No.: 10-60,679 **Fecha:** 27 de julio de 2010

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 15 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $390.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/112691 A3

   Descripción:

   Páginas 125 en el idioma original

   Páginas 121 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 25

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14775
7804

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el párágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, opposition or observations, administrative and judicial cancellation, nullity, injunctions, granting of licenses, protection for writ mandamus, protection of trade secrets, and in general civil, penal, administrative or administrative-contentious suits relating to those rights we grant and suits

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA(E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
NOTARIO ENCARGADO
14 JUL 2010
CIRCULO DE BOGOTA
NOTARIA SEXTA
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

© CAVELIER ABOGADOS

6.

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

por/by _____

Firma / Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus Jacobi apposée ci-dessus.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par Me Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
7. -
8. - Sous N° 81902/2005
9. - Sceau Le signature

COUR D'APPEL DE PARIS PROCUREUR GÉNÉRAL

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

© CAVELIER ABOGADOS

7

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE
Rue de la Paix - 75002 PARIS Cedex 02

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par Me Konig
3. - agissant en qualité de notaire
4. - est revêtu du sceau de A.N. C.T.V.D.G.

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. Sous N° 91903
9. - Sceau

Le: Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodrigu
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGO

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 MJS
DEL MINISTERIO

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4110 DEL
5 DE SEPT. DE 30
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

9

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN 118 DEL
DE SE... 30.
del Ministerio de Justicia

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0067 DEL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodríguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

COD. NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. "NADO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

María Eugenia Samint

PERSONALMENTE CONOCIDO(S) CON C.C. No.(s)

Y EXHIBIO(ARON) T.P. No.(s)

SANTAFE DE BOGOTA D.C. 12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
FABIO CALDERON BARRIOS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

4492423

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

14 JUL 2010

NOTARIO ENCARGADO

COLOMBIA
Mabel Andrea Rodríguez
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
14 JUL 2010
NOTARIO ENCARGADO
REPUBLICA DE COLOMBIA
Mabel Andrea Rodriguez D.
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 22 OCT 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron) Emilio Ferrero Williamson y Luz Clemencia Suarez de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 4380179 TP 31929
CC 35456344 TP 23555

Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero

Luz Clemencia Suarez

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

14 JUL 2010

NOTARIO ENCARGADO

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Andrea Rodríguez
NOTARIA (E)
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
17 septembre 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/112691 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000083

(22) Date de dépôt international :
27 janvier 2009 (27.01.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0800429 28 janvier 2008 (28.01.2008) FR
0804521 8 août 2008 (08.08.2008) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BRAUN, Alain** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CRESPIN, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NAMANE, Claudie** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NICOLAI, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PACQUET, François** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PASCAL, Cécile** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PHILIPPO, Christophe** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VENIER, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

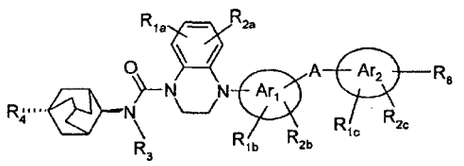
(74) Mandataire : **BOURON, Estelle**; Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF TETRAHYDROQUINOXALINE UREA, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS D'URÉE DE TETRAHYDROQUINOXALINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE J



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: A is a bond, an oxygen atom, or a -0-CH_2- group; Ar_1 is a phenyl or heteroaryl group; Ar_2 is a phenyl, heteroaryl or heterocycloalkyl group; $R_{1a,b,c}$ and $R_{2a,b,c}$ are a hydrogen or halogen atom or an alkyl, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, -OR_5 (hydroxy ou alkoxy), hydroxy- alkyl, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, halogenoalkyl, -O-halogenoalkyl, oxo, -CO- alkyl, -CO-alkyl-NR6R7, -CO-halogenoalkyl, -COOR5, alkyl-COOR5, -O-alkyl- $COOR_5$, -SO_2-alkyl, -SO_2-cycloalkyl, -SO_2-alkyl-cycloalkyl, -SO_2-alkyl-OR_5, -SO_2- alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7 -S02-halogenoalkyl, alkyl-S02-alkyl, -SO_2-NR_6R_7, - SO_2-alkyl-O-alkyl-OR_5, -$CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ or -O-alkyl-NR_6R_7, or R_{1a} R_{1b}, R_{1c} are respectively bonded to R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} and to the carbon atom bearing them and represent -O-alkyl-0-; R_3 is a hydrogen atom or an alkyl group; R_4 is a hydrogen or halogen atom or a cyano group, -OR_5, hydroxy-alkyl, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alkyl or -SO_2-NR_6R_7, -NR_6- $COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5;; R_5, R_6 and R_7 are a hydrogen atom, an alkyl or –alkyl-phenyl group; and R_8 is a hydrogen atom, a -SO_2-alkyl group or a group of the formula –B-Het in which B can be absent or represents a bond, an oxygen atom or a -CO- ou -SO_2- (CH_2)n group with n equal to 0, 1 or 2, and Het is a heteroaryl or heterocycloalkyl optionally substituted by alkyl, -SO_2-alkyl and - $COOR_5$ groups. The invention also relates to a method for making the same and to the therapeutic application thereof.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/112691 A3

KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

7 janvier 2010

L'invention concerne des composés répondant à la formule (I) : dans laquelle A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -0-CH_2-; Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle; Ar_2 représente un groupe phényle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle; $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$ représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -OR_5 (hydroxy ou alcoxy), hydroxy- alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO- alkyle, -CO-alkyle-NR6R7, -CO-halogénoalkyle, -COOR5, alkyl-COOR5, -O-alkyl- $COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyle-OR_5, -SO_2- alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7 -$S0_2$-halogénoalkyle, alkyl-$S0_2$-alkyle, -SO_2-NR_6R_7, - SO_2-alkyl-O-alkyl-OR_5, -$CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a} R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent -O-alkyl-0-; R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alkyle ou -SO_2-NR_6R_7, -NR_6- $COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5; R_5, R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou-alkyl-phényle, et R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe -SO_2-alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2- (CH_2)n avec n égal à O, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et - $COOR_5$. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
17 septembre 2009 (17.09.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/112691 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/000083

(22) Date de dépôt international :
27 janvier 2009 (27.01.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0800429 28 janvier 2008 (28.01.2008) FR
0804521 8 août 2008 (08.08.2008) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BRAUN, Alain** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CRESPIN, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NAMANE, Claudie** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NICOLAI, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PACQUET, François** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PASCAL, Cécile** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **PHILIPPO, Christophe** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VENIER, Olivier** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

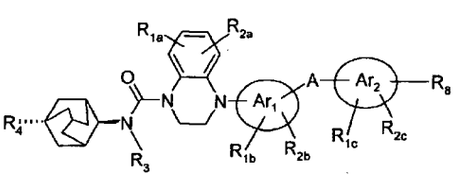
(74) Mandataire : **BOURON, Estelle**; Sanofi-aventis, Departement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF TETRAHYDROQUINOXALINE UREA, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS D'URÉE DE TETRAHYDROQUINOXALINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE J



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) in which: A is a bond, an oxygen atom, or a -0-CH_2- group; Ar_1 is a phenyl or heteroaryl group; Ar_2 is a phenyl, heteroaryl or heterocycloalkyl group; $R_{1a,b,c}$ and $R_{2a,b,c}$ are a hydrogen or halogen atom or an alkyl, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl group optionally substituted by one or more halogen atoms, $-OR_5$ (hydroxy ou alkoxy), hydroxy- alkyl, alkoxy-alkyl, alkoxy-alkoxy, halogenoalkyl, -O-halogenoalkyl, oxo, -CO- alkyl, -CO-alkyl-NR6R7, -CO-halogenoalkyl, -COOR5, alkyl-COOR5, -O-alkyl- $COOR_5$, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-cycloalkyl, $-SO_2$-alkyl-cycloalkyl, $-SO_2$-alkyl-OR_5, $-SO_2$- alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyl-NR_6R_7 -$S0_2$-halogenoalkyl, alkyl-$S0_2$-alkyl, $-SO_2$-NR_6R_7, - SO_2-alkyl-O-alkyl-OR_5, $-CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ or -O-alkyl-NR_6R_7, or R_{1a} R_{1b}, R_{1c} are respectively bonded to R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} and to the carbon atom bearing them and represent -O-alkyl-0-; R_3 is a hydrogen atom or an alkyl group; R_4 is a hydrogen or halogen atom or a cyano group, $-OR_5$, hydroxy-alkyl, $-COOR_5$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-SO_2$-alkyl or $-SO_2$-NR_6R_7, $-NR_6$- $COOR_5$, $-NR_6$-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5;; R_5, R_6 and R_7 are a hydrogen atom, an alkyl or –alkyl-phenyl group; and R_8 is a hydrogen atom, a $-SO_2$-alkyl group or a group of the formula –B-Het in which B can be absent or represents a bond, an oxygen atom or a -CO- ou $-SO_2$- (CH_2)n group with n equal to 0, 1 or 2, and Het is a heteroaryl or heterocycloalkyl optionally substituted by alkyl, $-SO_2$-alkyl and - $COOR_5$ groups. The invention also relates to a method for making the same and to the therapeutic application thereof.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/112691 A2

HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))*

L'invention concerne des composés répondant à la formule (I) : dans laquelle A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -0-CH_2-; Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle; Ar_2 représente un groupe phényle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle; $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$ représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -OR_5 (hydroxy ou alcoxy), hydroxy- alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO- alkyle, -CO-alkyle-NR6R7, -CO-halogénoalkyle, -COOR5, alkyl-COOR5, -O-alkyl- $COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyle-OR_5, -SO_2- alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7 -$S0_2$-halogénoalkyle, alkyl-$S0_2$-alkyle, -SO_2-NR_6R_7, - SO_2-alkyl-O-alkyl-OR_5, -$CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a} R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent -O-alkyl-0-; R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alkyle ou -SO_2-NR_6R_7, -NR_6- $COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5; R_5, R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou-alkyl-phényle, et R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe -SO_2-alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2- (CH_2)n avec n égal à O, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et - $COOR_5$. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

DÉRIVÉS D'URÉE DE TETRAHYDROQUINOXALINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'urée de tétrahydroquinoxaline, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

Les composés selon l'invention modulent l'activité de la 11β-hydroxystéroïde déhydrogénase type 1 (11βHSD1) et sont utiles pour le traitement des pathologies dans lesquelles une telle modulation est bénéfique, comme dans le cas du syndrome métabolique ou du diabète de type 2 non insulino dépendant.

La 11βHSD1 catalyse localement la conversion de glucocorticoïdes inactifs (cortisone chez l'Homme) en glucocorticoïdes actifs (cortisol chez l'Homme) dans différents tissus et organes, principalement le foie et le tissu adipeux, mais aussi dans les muscles, les os, le pancréas, l'endothélium, le tissu oculaire et dans certaines parties du système nerveux central. La 11βHSD1 agit comme un régulateur de l'action des glucocorticoïdes dans les tissus et organes où elle est exprimée (Tomlinson et al., *Endocrine Reviews* 25(5), 831-866 (2004), Davani et al., *J. Biol. Chem.* 275, 34841 (2000) ; Moisan et al., *Endocrinology*, 127, 1450 (1990)).

Les principales pathologies dans lesquelles interviennent les glucocorticoïdes et l'inhibition de la 11βHSD1 sont indiquées ci-après.

A. Obésité, diabète de type 2 et syndrome métabolique

Le rôle de la 11βHSD1 dans l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique (aussi connu sous le nom de syndrome X ou syndrome de résistance à l'insuline) où les symptômes incluent l'obésité viscérale, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'hypertension, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie (*Reaven Ann. Rev. Med* 44, 121 (1993)) est décrit dans de nombreuses publications. Chez l'Homme, le traitement par la carbenoxolone (un inhibiteur non spécifique de la 11βHSD1) améliore la sensibilité à l'insuline chez des patients volontaires minces et chez des diabétiques de type 2 (Andrews et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 285 (2003)). De plus, les souris dont le gène de la 11βHSD1 a été éteint sont résistantes à l'hyperglycémie induite par le stress et l'obésité, montrent une atténuation de l'induction d'enzymes hépatiques de la néoglucogenèse (PEPCK et G6P) et présentent une augmentation de

la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux (Kotelevstev et al., *Proc. Nat Acad. Sci.* 94, 14924 (1997) ; Morton et al., *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001)). Par ailleurs, les souris transgéniques où le gène de la 11βHSD1 a été surexprimé dans les tissus adipeux présentent un phénotype similaire à celui du syndrome métabolique humain (Masuzaki et al., *Science* 294, 2166 (2001)). Il est à noter que le phénotype observé existe sans une augmentation du total des glucocorticoïdes circulants, mais est induit par l'augmentation spécifique de glucocorticoïdes actifs dans les dépôts adipeux.

Par ailleurs, de nouvelles classes d'inhibiteurs spécifiques de la 11βHSD1 sont apparues récemment :

- des arylsulfonamidothiazoles ont montré qu'ils amélioraient la sensibilité à l'insuline et réduisaient le niveau de glucose dans le sang de souris présentant une hyperglycémie (Barf et al., *J. Med. Chem. 45*, 3813 (2002)). De plus, dans une étude récente, il a été montré que ce type de composés réduisait la prise de nourriture ainsi que la prise de poids chez des souris obèses (Wang et Coll. *Diabetologia 49, 1333 (2006)*) ;
- des triazoles ont montré qu'ils amélioraient le syndrome métabolique et ralentissaient la progression de l'athérosclérose chez des souris (Hermanowski-Vosatka et al., *J. Exp. Med.* 202, 517 (2005)).

A2. Complications microvasculaires du diabète

La présence des complications chroniques chez le diabétique de type 2 est souvent associée à la sévérité et à la durée du diabète. Les troubles microvasculaires fonctionnels et structuraux expliquent en grande partie le développement de certaines pathologies observées chez le diabétique telles la neuropathie, la retinopathie, et la nephropathie (Rayman, Diabetes Review 7 :261-274, 1999 ; Gärtner and Eigentler, Clin Nephrol 70 :1-9, 2008 ; Zent and Pozzi, Sem Nephrol 27 :161-171, 2007; Malecki et al., EJCI38 :925-930, 2008). L'élévation chronique de la glycémie, ou l'intolérance au glucose, représentent des facteurs de risque majeurs de ces complications microvasculaires (Robinson Singleton et al. Diabetes 52 :2867-2873, 2003 ; Lachin et al. Diabetes 57: 995-1001, 2008). En permettant un meilleur contrôle de la glycémie, grâce à une baisse de la néoglucogénèse hépatique et une augmentation de la sensibilité à l'insuline de l'organisme (voir chapitre « obésité, diabète de type 2 et syndrome métabolique »), des inhibiteurs de 11β-HSD1 peuvent éviter la progression vers les complications microvasculaires observées chez le diabétique. Cependant, le strict contrôle de la glycémie ne permet pas d'éviter entièrement le développement des

complications microvasculaires, et rend nécessaire la découverte de nouveaux traitements permettant traiter plus globalement les patients diabétiques et dyslipidémiques (Girach et al. Int J Clin Pract 60(11) : 1471-1483, 2006 ; Taylor. Curr Diab Rep 8 (5) : 345-352 ; 2008). De manière intéressante, une étude de Chiodini et al. (Diabetes Care 30 : 83-88, 2007) a montré que la sécrétion de cortisol, chez les patients diabétiques, était directement associée à la présence de complications macro- ou micro-vasculaires chroniques. Par ailleurs, la réactivité microvasculaire et la fonction endothéliale sont altérées chez le patient souffrant du syndrome de Cushing, présentant un hypercortisolisme (Prazny et al. Physiol Rev 57 : 13-22, 2008).

Plus particulièrement, Bhatia et al. (Ann Ophtalmol 15 :128-130 ; 1983) ont montré une association entre les taux de cortisol plasmatiques élevés et la rétinopathie chez le diabétique.

Koh et al. ont montré que le traitement de patients atteints du syndrome de Cushing par adrenalectomie, permettant de réverser l'hypercortisolisme, améliore la fonction rénale.

Les paramètres cliniques de polyneuropathies (perception sensorielle, neuropathie autonome cardiaque) sont associés à une augmentation de la sécrétion de cortisol chez les patients diabétiques (Tsigos et al. J Clin Endocrinol Metab 76 :554-558, 1993).

Tous ces éléments montrent qu'une diminution de l'impact du cortisol par une inhibition locale de sa régénération, via des inhibiteurs de 11β-HSD1, pourrait avoir un rôle favorable dans les troubles de la microcirculation associés au diabète (polyneuropathie, rétinopathie, et la néphropathie).

B. Cognition et démence

Les troubles cognitifs légers sont des phénomènes communs aux personnes âgées et aux diabétiques de type 1 et 2, et peuvent conduire progressivement à la dépression ou la démence (Messier et al., *Neurobiol. aging* 26, 26; Greenwood et al.(2005), *Neurobiol. aging* 26, 45 (2005)). Autant dans le cas d'animaux que d'humains âgés, les différences inter-individuelles pour les fonctions cognitives générales ont été reliées aux différences d'exposition à long terme aux glucocorticoïdes (Lupien et al., *Nat. Neurosci.* 1, 69, (1998)). Par ailleurs, la dérégulation de l'axe HPA (hypothalamo-hypophyso-surrénalien)) résultant dans l'exposition chronique aux glucocorticoïdes de certaines sous-régions du cerveau a été proposée comme contribuant au déclin des fonctions cognitives (Mc Ewen et al., *Curr.*

Opin. Neurobiol. 5, 205, 1995). La 11βHSD1 est abondante dans le cerveau et est exprimée dans de nombreuses sous régions incluant l'hypothalamus, le cortex frontal et le cerebellum (Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Les souris déficientes en 11βHSD1 sont protégées contre les dysfonctionnements de l'hypothalamus associés aux glucocorticoïdes qui sont rattachés à la vieillesse (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716, (2001)). De plus, dans des études chez l'Homme, il a été montré que l'administration de la carbenoxolone améliore la fluidité verbale et la mémoire verbale chez les personnes âgées (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716 (2001), Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Finalement, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la 11βHSD1 de type triazole a montré qu'ils prolongeaient la rétention de la mémoire chez des souris âgées (Rocha et al., Abstract 231 *ACS meeting*, Atlanta, 26-30 Mars 2006). Par ailleurs, il a été montré dans des modèles de rongeurs diabétiques que le taux de corticosterone contribuait au développement des pathologies cognitives induites par le diabète (Stranhan et al., Nature neurosc. 11,309 (2008)). Anisi, des inhibiteurs de la 11bHSD1, permettant une réduction de la régénération du cortisol au niveau de l'hyppocampe, pourraient avoir un rôle bénéfique sur les fonctions cognitives chez les patients diabétiques âgés (Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)).

C. Pression intra-oculaire

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voies topique ou systémique pour une grande variété de pathologies de l'ophtalmologie clinique. Une complication particulière de ces traitements est le glaucome induit par l'utilisation de corticostéroïdes. Cette pathologie est caractérisée par l'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Dans les cas les plus graves et pour les formes non traitées, la PIO peut conduire à une perte de champ de vision partielle et éventuellement à une perte totale de la vision. La PIO est le résultat d'un déséquilibre entre la production d'humeur aqueuse et son drainage. L'humeur aqueuse est produite dans les cellules épithéliales non-pigmentées et le drainage est réalisé au travers des cellules du réseau trabéculaire. La 11βHSD1 est localisée dans les cellules épithéliales non-pigmentées et sa fonction est clairement l'amplification de l'activité des glucocorticoïdes dans ces cellules (Stokes et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1629 (2000)). Cette notion est confirmée par l'observation que la concentration en cortisol libre est fortement excédentaire par rapport à la cortisone dans l'humeur aqueuse (ratio 14/1). L'activité fonctionnelle de la 11βHSD1 dans les yeux a été évaluée en

étudiant l'action de la carbenoxolone chez des volontaires sains. Après sept jours de traitement à la carbenoxolone, la PIO est réduite de 18% (Rauz et al., *Invest. Ophtamol. Vis. Sci.* 42, 2037 (2001)). L'inhibition de la 11βHSD1 dans les yeux est donc prédite comme réduisant la concentration locale en glucocorticoïdes et la PIO, produisant un effet bénéfique dans le traitement du glaucome et d'autres désordres de la vision.

D. Hypertension

Les substances hypertensives issues des adipocytes comme la leptine et l'angiotensinogène ont été proposées comme étant des éléments clés dans les pathologies d'hypertension reliées à l'obésité (Wajchenberg et al., *Endocr. Rev.* 21, 697 (2000)). La leptine qui est secrétée en excès chez les souris aP2-11βHSD1 transgéniques (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)), peut activer différents réseaux de systèmes neuronaux sympathiques, incluant ceux qui régulent la pression artérielle (Matsuzawa et al., *Acad. Sci.* 892, 146 (1999)). De plus, le système rénine-angiotensine (SRA) a été identifié comme étant une voie déterminante dans la variation de la pression artérielle. L'angiotensinogène, qui est produit dans le foie et le tissu adipeux, est un substrat-clé pour la rénine et est à l'origine de l'activation du SRA. Le niveau plasmatique en angiotensiogène est significativement élevé dans les souris aP2-11βHSD1 transgéniques, comme le sont ceux de l'angiotensine II et de l'aldostérone (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)) ; ces éléments conduisent à l'élévation de la pression artérielle. Le traitement de ces souris par de faibles doses d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II abolit cette hypertension (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)). Ces informations illustrent l'importance de l'activation locale des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux et le foie, et suggère que cette hypertension puisse être causée ou exacerbée par l'activité de la 11βHSD1 dans ces tissus. L'inhibition de la 11βHSD1 et la réduction du niveau de glucocorticoïdes dans le tissu adipeux et/ou dans le foie est donc prédit comme ayant un rôle bénéfique pour le traitement de l'hypertension et des pathologies cardiovasculaires associées.

D2. Hypertension artérielle sensible au sel

On estime qu'environ 30 à 50% de la population générale présente une sensibilité particulière au sel. De nombreuses évidences suggèrent un lien entre la sensibilité au sel et l'hypertension artérielle et les risques cardiovasculaires (Weinberger MH, Curr Opin Cardiol 2004 ; 19 :353-356). Il a été montré que les sujets sensibles au sel

présentent une variabilité de la fréquence cardiaque diminuée, ainsi qu'une pression artérielle et une production de cortisol augmentée durant un stress mental, comparativement à des sujets non sensibles (Weber CS et al., Journal of Human Hypertension 2008 ; 22 :423-431). Par ailleurs, une récente étude de Liu Y et al. (Physiol Genomics 2008 Sept 30) a démontré chez le Dahl salt-sensitive rat, que l'inhibition spécifique de l'expression de la 11β-HSD1 médullaire rénale, par l'utilisation de shRNA, permet de diminuer très nettement chez les animaux l'élévation de la pression artérielle moyenne induite par un régime salé. Ces éléments permettent de penser qu'un inhibiteur de l'enzyme 11β-HSD1 aurait très probablement un effet bénéfique sur cette forme d'hypertension artérielle.

E. Ostéoporose

Le développement du squelette et les fonctions osseuses sont aussi régulées par l'action des glucocorticoïdes. La 11βHSD1 est présente dans les ostéoclastes et ostéoblastes. Le traitement de volontaires sains par la carbenoxolone a montré une diminution des marqueurs de résorption osseuse sans changement dans les marqueurs de formation des os (Cooper et al., Bone, 27, 375 (2000)). L'inhibition de la 11βHSD1 et la réduction du niveau de glucocorticoïdes dans les os pourraient donc être utilisées comme un mécanisme de protection dans le traitement de l'ostéoporose.

F. Lipodystrophie associée à une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART), ou HAL syndrome.

L'utilisation d'un traitement antiretroviral intensif pour les patients atteints du sida induit souvent un syndrome de lipodystrophie (HAL) ressemblant au syndrome de Cushing, et associant augmentation de la masse grasse abdominale, hypertriglycéridémie et résistance à l'insuline. Il a été montré (Sutinen et al., Diabetologia, 47,1668 (2004)) que cette lipodystrophie (HAL) était associée à une augmentation de l'expression la 11βHSD1 dans le tissu adipeux des patients. Des inhibiteurs de la 11βHSD1, permettant une réduction de la régénération du cortisol au niveau du tissu adipeux, pourraient donc avoir un rôle bénéfique chez les patients atteints de lipodystrophie associée à un traitement intensif du sida par des antitretroviraux (HAL syndrome).

G. Maladie infectieuses

Certaines intections, comme la tuberculose, sont associées à des dérèglements de la réponse immunitaire (Ellner JJ, J. Lab. Clin. Med, 130, 469, (1997)) . Cette

particularité, qui s'accompagne le plus souvent de l'augmentation de la sécrétion de certaines cytokines (IL-10, TNFα) et/ou de la réponse à certaines cytokines, semble trouver, au moins en partie, sa cause dans l'exposition tissulaire locale des cellules immunitaires au glucocorticoides. Par ailleurs, l'administration de glucocorticoides de synthèse chez l'homme ou l'animal provoque la reactivation de la tuberculose chez l'homme et chez l'animal (Haanas OC et al. Eur. J. Repir. Dis. 64, 294 (1998), Brown et al. Infect. Immun. 63, 2243, (1995)). De même, les stress divers, activateurs de l'axe HPA, ont pour conséquence une réactivation de cette infection.

En dehors de ces cas particuliers, les taux circulants de glucocorticoides ainsi que l'activation de l'axe HPA, semblent être normaux chez des patients atteints de tuberculose (Baker et al. Am. J Resp.Crit. Care. Med., 162, 1641 (2000)). Par contre, les taux de cortisol versus cortisone dans le liquide brochoalvéolaire, semblent augmentés, traduisant une modulation du métabolisme des glucocorticoides vers la forme active (notamment dépendante de l'activité de la 11βHSD1). L'inhibition de la 11βHSD1 au niveau des tissus périphérique et notamment des poumons, pourrait par conséquent produire un effet bénéfique sur la stabilisation puis sa reversion de l'infection.

H. Hypertrophie cardiaque et insuffisance cardiaque

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés, et l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire (Havranek EP, Am J Med 121 :870-875, 2008). En dehors des causes génétiques, des conditions pathologiques telles que l'hypertension artérielle, l'infarctus du myocarde, ou l'insuffisance rénale, peuvent conduire à une hypertrophie compensatoire, progressant par la suite vers une insuffisance cardiaque chronique. L'activité 11β-HSD1, permettant la conversion de 11-dehydrocorticosterone en corticosterone, est exprimée dans les cardiomyocytes de rats nouveaux-nés, et contribue à l'activité modulatrice des glucocorticoïdes et de l'aldosterone dans le cœur (Sheppard and Autelitano, Endocrinology 143 :198-204, 2002). En utilisant ces cellules, Lister et al. (Cardiovascular Research 70 : 555-565, 2006) ont montré que l'hypertrophie des cardiomyocytes, induite par des agents pharmacologiques, s'accompagnait d'une augmentation de l'activité de l'enzyme 11β-HSD1. Dans cette même étude, l'utilisation du RU-486, antagoniste spécifique des récepteurs aux glucocorticoïdes, permettait de diminuer l'hypertrophie des cellules.

Des inhibiteurs de l'activité 11β-HSD1 pourraient donc limiter l'hypertrophie cardiaque et ainsi d'éviter la progression vers l'insuffisance cardiaque.

I. Maladies hépatiques :

I1. Stéatose hépatique :

Des études chez des obèses sévères (BMI > 35 kg/m2) rapportent une prévalence de 91 % pour la stéatose et de 37 % pour la stéatohépatite *(Neuschwander-Tetri & Caldwell, Hepatology, 37, 1202 – 1219, 2003)*. Le diabète de type 2 est un autre facteur majeur associé à la stéatose avec une prévalence de 70 % rapportée sur un échantillon de 3000 diabétiques italiens (*Targher et al., Diabetes Care , 30, 1212 – 1218, 2007*) . Par ailleurs, il a été observé une association entre l'insulinorésistance et la stéatose hépatique indépendamment de l'obésité chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (*Manchesini et al., Diabetes, 50, 1844 – 1850, 2001*). Chez les obèses, l'activité 11betaHSD1 paraît modifiée ainsi qu'en témoigne l'activation de la cortisone administrée oralement, l'excrétion urinaire des métabolites du cortisol ou l'expression hépatique tissulaire de la 11betaHSD1. (*Tomlinson et al., Endocrine Rev, 25, 831 – 866, 2004 ; Rask et al., J. Clin. Endocrin. Metab., 86, 1418 – 1421, 2001 ; Stewart et al., J. Clin. Endocrin. Metabol. 84, 1022-1027, 1999 ; Valsamakis et al., J. Clin. Endocrinol. Metabol., 89, 4755 – 4761, 2004*) Les souris transgéniques surexprimant 11betaHSD1 au niveau du tissu adipeux ou au niveau hépatique développent une stéatose hépatique et une dyslipidémie (*Masuzaki et al., Sciences 294, 2166 – 2170, 2001* ; *Paterson et al., PNAS, 101, 7088 – 7093, 2004*). L'inhibition 11betaHSD1 chez le rat réduit la triglycéridémie à jeûn suite à une diminution de la sécrétion des triglycérides hépatiques et à une augmentation de la capture et de l'oxydation tissulaire des acides gras, qui se traduit également au niveau hépatique par une réduction significative des triglycérides (*Berthiaume et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 293, 1045 – 1052, 2007*). La réduction locale de glucocorticoïde actif par inhibition de l'activité 11betaHSD1 est donc envisagée pour diminuer les effets insulinorésistants et lipidiques des glucocorticoïdes et ainsi diminuer la stéatose hépatique.

I2. Stéatohépatite Métabolique :

La stéatohépatite métabolique représente un stade d'évolution de la stéatose hépatique métabolique chez certaines personnes. Une corrélation est décrite entre le cortisol urinaire, la concentration en cortisol post-dexaméthasone et le grade de nécroinflammation et de fibrose hépatique chez des sujets atteints de stéatohépatite

métabolique suggérant l'existence d'un hypercorticolisme subclinique ou locale (*Targher et al., Clin. Endocrinol., 64, 337 – 341, 2006*).Une correction générale et local (au niveau centrolobulaire) de l'insulinorésistance ainsi qu'une amélioration de l'oxydation des acides gras hépatiques par inhibition de l'activité 11betaHSD1, et aussi la réduction des effets pro-fibrotiques du cortisol sont donc prédictifs d'une amélioration de l'évolution pathologique.

I3. Régénération hépatique :

Le foie présente une capacité de régénération importante, tout à fait nécessaire en cas d'agressions d'origines infectieuses ou non, en particulier provenant du tractus digestif. Par exemple une apoptose ou une nécrose hépatique peuvent résulter d'une toxicité médicamenteuse, virale, alcoolique, métabolique, cholestatique ou ischémique vasculaire. Les glucocorticoïdes inhibent la prolifération hépatocytaire et la régénération tissulaire hépatique (*Tsukamoto & Kojo, Gut, 30, 387 – 390, 1989 ; Nagy et al., Hepatology, 28, 423 – 429, 1998 ; Tannuri et al., Pediatr. Transplantation, 12, 73-79, 2008*).Une inhibition de l'activité réductase 11betaHSD1 pourrait dans ce contexte diminuer les effets locaux négatifs du cortisol sur la régénération hépatique et sont à mettre en ligne avec les effets pro-angiogéniques de ces inhibiteurs et avec leur action positive sur certains facteurs de croissance.

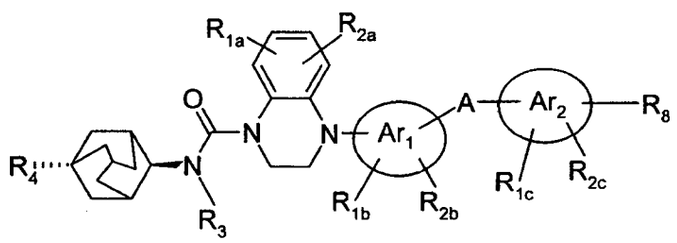
J. Cicatrisation des plaies cutanées chroniques :

La cicatrisation des plaies chroniques dépend du contexte pathologique sous-jacent qui modifie et désynchronise les étapes physiologiques de la cicatrisation. Dans l'ulcère chronique du diabétique, l'intérêt potentiel des inhibiteurs de 11betaHSD1 doit se voir à la fois dans la correction des manifestations du diabète, en tenant compte du rôle pathologique local des corticoides endogènes au niveau de la plaie et de l'état d'avancement pathologique. Il existe un certain nombre d'évidences montrant que les corticoïdes endogènes sont directement impliqués dans l'altération de la cicatrisation des plaies chez l'homme et dans des modèles animaux rongeurs (*Goforth et al., J. Foot Surgery, 19, 199 – 2002, 1980 ; Dostal et al, Arch. Surg, 125, 636 -640, 1990 ; Bitard, Am. J. Pathology, 152, 547 – 554, 1998*). Une production locale de cortisol est prédite par la présence d'une activité réductase 11betaHSD1 au niveau endothélial, fibroblastique, cutané chez l'homme et chez les rongeurs (*Gong et al., Steroids 73, 1187 -1196, 2008 ; ; Hammami et al., J. Clin. Endocrinol. Metabol., 73, 326 – 334, 1991 ; Cooper et al., ENDO 2003 ; Teelucksingh et al., Lancet, 335, 1060 – 1063, 1990*). Le cortisol et autres glucocorticoïdes inhibent la cicatrisation de l'ulcère cutané

par de nombreux mécanismes et à différents étapes : altération de la vasomotricité microcirculatoire, inhibition de la phase inflammatoire en particulier sur la synthèse de prostaglandines, de leukotriènes, de cytokines, comme TNFalpha et les productions de IL-1beta, IL-4.... et la signalisation de IFNgamma, augmentation de l'infection, réduction de la motilité cellulaire et de la prolifération des kératinocytes, réduction de l'expression de facteurs pro-angiogéniques comme VEGF, suppression de l'expression de TGFbeta 1 et 2 essentiels dans la production de collagène par les fibroblastes et leur transformation en myofibroblastes, suppression de l'expression de MMP1, 2 , 9 et 10 et induction de TIMP bloquant ainsi le remodelage, promotion de la différentiation terminale épidermique mais inhibition des premiers stades de différentiation, avec pour conséquence une fragilisation de l'épiderme (*Bitard, Am. J. Pathology, 152, 547 – 554, 1998 , Beer et al., Vitam. Horm., 59, 217 – 239, 2000 ; Rosen & Miner, Endocrine Review, 26, 452 – 464, 2005, Stojadinovic et al., J. Biol. Chem , 282, 4021 – 4034, 2007*).A l'inverse et comme attendu, une inhibition de l'activité réductase 11betaHSD1 est décrite pour induire une vasodilatation, un effet pro-angiogénique et anti-infectieux (voir les chapitres correspondants) et dans certaines situations inflammatoires pour produire une exacerbation et une surexpression de facteur de croissance tel que TGF-beta (*Zhang et al., J. Immunology, 179, 6325 – 6335, 2007*). Des inhibiteurs de 11HSD1 devraient donc permettre, en agisant ainsi, d'améliorer la cicatrisation des plaies cutanées chroniques.

On a maintenant trouvé des dérivés d'urée de tétrahydroquinoxaline, portant un noyau adamantane, qui modulent l'activité de la 11βHSD1.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe

hétérocycloalkyle,

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -CO-halogénoalkyle, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -O-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-OR_5, $-SO_2$-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyl-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2-NR_6R_7$, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O- ;

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-SO_2$-alkyle ou $-SO_2-NR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, -CO-NR_6-alkyl-OR_5 ;

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou d'acides ou être salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention. Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides ou bases utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules de solvant. De tels solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comportant de 1 à 5 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, méthylpropyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ou pentyle ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comportant de 3 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle,
- un groupe alcoxy : un radical de formule -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini précédemment ;
- un groupe hydroxy-alkyle : un radical de formule alkyle-OH, où le groupe alkyle est tel que défini précédemment ;
- un groupe alcoxy-alkyle : un radical de formule alkyle-O-alkyle, où les groupes alkyles, identiques ou différents, sont tels que définis précédemment. A titre d'exemples, on peut citer $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_3$-O-CH_3, -CH-(CH_2-O-CH_3)$_2$;
- un groupe alcoxy-alcoxy : un radical de formule -O-alkyl-O-alkyle, où les groupes alkyles, identiques ou différents, sont tels que définis précédemment ;
- un groupe halogénoalkyle : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus substitué par 1 à 5 atomes d'halogène, tels que définis précédemment. On citera par exemple le groupe trifluorométhyle ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique comprenant de 5 à 9 atomes, dont 1 à 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. On peut notamment citer les groupes pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou thiazolyle ; et
- un hétérocycloalkyle : un groupe alkyle mono-, bi-cyclique éventuellement ponté comportant de 4 à 9 atomes ou éventuellement partiellement insaturé et dont 1 ou 2 sont des hétéroatomes, tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre. On peut notamment citer les groupes pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, thiomorpholinyle et thiomorpholinyl-1,1-dioxide, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole,

1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane,

- une fonction carbonyle peut être représentée par CO.

Dans le cadre de la présente invention, $R_{1a,b,c}$ désigne les groupes R_{1a}, R_{1b} et R_{1c} et $R_{2a,b,c}$ désigne les groupes R_{2a}, R_{2b} et R_{2c}. Lorsque Ar_2 représente un groupe hétérocycloalkyle, les groupes R_{1c}, R_{2c} et R_8 peuvent être portés par n'importe quel atome dudit hétérocycle, qu'il s'agisse d'un atome de carbone ou d'un hétéroatome (par exemple un atome d'azote), y compris par le même atome dudit hétérocycloalkyle (par exemple lorsqu'il s'agit d'un atome de soufre).

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe hétérocycloalkyle,
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, -OR_5, hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-halogénoalkyle, -$COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -O-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alkyle ou -SO_2-NR_6R_7,
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, et
- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2- et où Het représente un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,

- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe hétérocycloalkyle,

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -CO-halogénoalkyle, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -O-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-OR_5 $-SO_2$-alkyle-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle-NR_6R_7 $-SO_2$-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2-NR_6R_7$, $-SO_2$-alkyl-O-alkyl-OR_5, $-CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O- ;

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2-NR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$ ou -CO-NR_6-alkyl-OR_5 ;

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe $-SO_2$-alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,

- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe hétérocycloalkyle,

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, -alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-

alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyle-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O- ;

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5 ;

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2-$(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels

A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,

et/ou

Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

et/ou

Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe hétérocycloalkyle,

et/ou

$R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -OR_5 (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyle-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O- ;

et/ou

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

et/ou

R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, $-OR_5$, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, $-CO-NR_6$-alkyl-OR_5 ;

et/ou

R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle,

et/ou

R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels A représente une liaison.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_1 représente un groupe phényle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_1 représente un groupe hétéroaryle. Avantageusement, Ar_1 représente un groupe pyridinyle, pyrimidinyle ou thiazolyle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_1 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou thiazolyle. Avantageusement, Ar_1 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle ou thiazolyle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_2 représente un groupe phényle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_2 représente un groupe hétéroaryle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_2 représente un groupe hétérocycloalkyle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que Ar_2 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, morpholinyle, thiomorpholinyle, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ou 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane. Avantageusement, Ar_2 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pipéridinyle ou pipérazinyle.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention dans lesquels Ar_1 représente un groupe phényle ou un hétéroaryle à 6 chaînons, on peut citer ceux dans lesquels la liaison entre les noyaux A-Ar_2 et Ar_1 est en position para par rapport à la liaison entre Ar_1 et l'atome d'azote du noyau tétrahydroquinoxaline auquel il est lié.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention dans lesquels Ar_2 représente un groupe hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, on peut citer ceux qui sont liés au groupe A par un hétéroatome.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que R_{1a}, R_{2a}, R_{1b} et R_{2b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy. Avantageusement, R_{1a} et R_{2a}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène et R_{1b} et R_{2b} représentent chacun un atome d'hydrogène.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que R_{1c} et R_{2c}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que R_3 représente un atome d'hydrogène.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, hydroxy, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$ ou -$CONH_2$.

Un autre sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention est tel que R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

Par ailleurs, B peut être absent et le groupe Het peut se trouver en position spiro sur le noyau Ar_2, lorsque ce dernier représente un groupe hétérocycloalkyle.

Les sous-groupes définis ci-dessus pris séparément ou en combinaison font également partie de l'invention.

On peut notamment citer le sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention dans lequel :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,
- Ar_1 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou thiazolyle,
- Ar_2 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, morpholinyle, thiomorpholinyle, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ou 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane,
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-OR_5, $-SO_2$-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyl-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, -alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -

OR_5, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$ où $-CO-NR_6$-alkyl-OR_5,

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et
- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

On peut également citer le sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention dans lequel :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe phényle,
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-OR_5, $-SO_2$-alkyle-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, $-OR_5$, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, ou $-CO-NR_6$-alkyl-OR_5,
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et
- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou

pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$.

On peut encore citer le sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention dans lequel :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe hétéroaryle (tel qu'un groupe pyridinyle ou pyrimidinyle),
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -OR_5 (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -$COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, -alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 ou -CO-NR_6-alkyl-OR_5,
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et
- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2-$(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$.

On peut citer le sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention dans lequel :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe hétérocycloalkyle (tel qu'un groupe pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, morpholinyle, thiomorpholinyle, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ou 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane,),

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-OR_5, $-SO_2$-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyl-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6$-$COOR_5$, $-NR_6$-COR_5, ou -CO-NR6-alkyl-OR5,

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$.

On peut enfin citer le sous-groupe de composés de formule (I) selon l'invention dans lequel :

- A représente une liaison,

- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe hétérocycloalkyle,

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-

alkyle, -CO-alkyl-NR_6R_7, -$COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, -alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,

- R_3 représente un atome d'hydrogène,
- R_4 représente un groupe OH ou –$CONH_2$,
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle et
- R_8 représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

. 4-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[1-(morpholine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[4-(4-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-thiazol-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. ester methylique de l'acide 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylique,

. acide 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylique,

. 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1-Methanesulfonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-Hydroxy-1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[2-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[1-(Morpholine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[5-(4-Isopropyl-piperazine-1-carbonyl)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-

hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-5-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (4-hydroxy-adamantan-1-yl)-amide,
.trans-4-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
.trans-4-{4-[4-(Piperidine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-fluoro-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclobutanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Butane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Morpholine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-((3R,5S)-4-Methanesulfonyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans- (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid,

.trans- (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid ethyl ester,

.trans-4-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-2-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester,

.trans-3-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-propionic acid methyl ester,

.trans-4-[4-(5-Methoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-methyl-amide,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Diethylamino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(3-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-

quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Isopropoxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Hydroxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Bromo-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-6-Chloro-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Methanesulfonyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Amino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(Piperidin-4-yloxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2-Amino-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(8-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(8-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-3-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-propionic acid,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-adamantan-2-yl]-amide,

.trans-4-[4-(5-Isobutoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(5-sec-Butoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans- [4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantan-1-yl]-carbamic acid methyl ester,

.trans-4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{5-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Amino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Diethylamino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(Piperidine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-

1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(Propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methyl-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(5-Morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Piperidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Dimethylcarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Amino-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopentanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Isopropoxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-pyrimidin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclobutanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methyl-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(3,3,3-Trifluoro-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-{4-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethanesulfonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Isopropoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.4-[5-(4-Cyclopropylmethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(7-Methanesulfonyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-

quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3-Methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3-Methyl-butyryl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-acetylamino-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(5-Cyclopropanesulfonyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{6-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-pyridin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid,
trans-4-(4-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-6-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(5-Morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-6,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-cyano-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(1-tert-Butyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
Trans-{6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-

3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-yl}-acetic acid methyl ester,
trans-6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
trans-4-[5-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-{6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-yl}-acetic acid,
trans-6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-carboxylic acid,
trans-2-(4-{6-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-pyridin-3-yl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester,
trans-4-(4,4-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Difluoro-cyclopropylmethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Difluoro-methanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3,3,3-Trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide, *trans* 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(1,1-Dioxo-1lambda6-thiomorpholin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Fluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

trans-4-[5-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide.

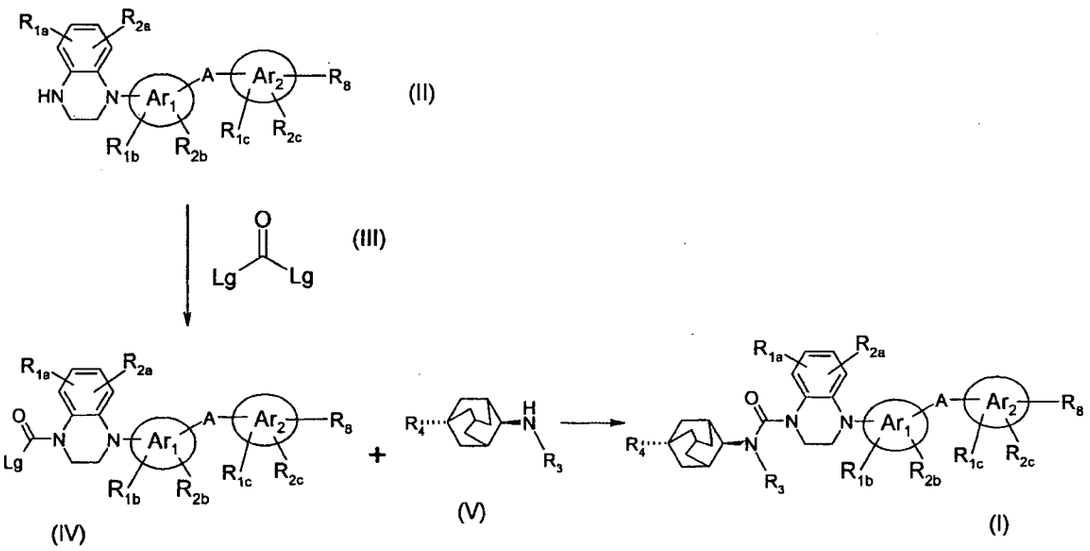
Il est à noter que les composés ci-dessus ont été nommés en nomenclature IUPAC par l'intermédiaire du logiciel AutoNom (Beilstein Informations system).

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur (GP) un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 3rd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par groupe partant (Lg, E, J, V, X, Z), dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyle, triflate, acétyle, paranitrophényle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des méthodes pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon les procédés ci-après.

Schéma 1 (Méthode N°1) :



Dans le schéma 1, les composés de formule (IV) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (II) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine, dans un solvant tel que le dichlométhane ou le tétrahydrofurane et à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (I) sont ensuite obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

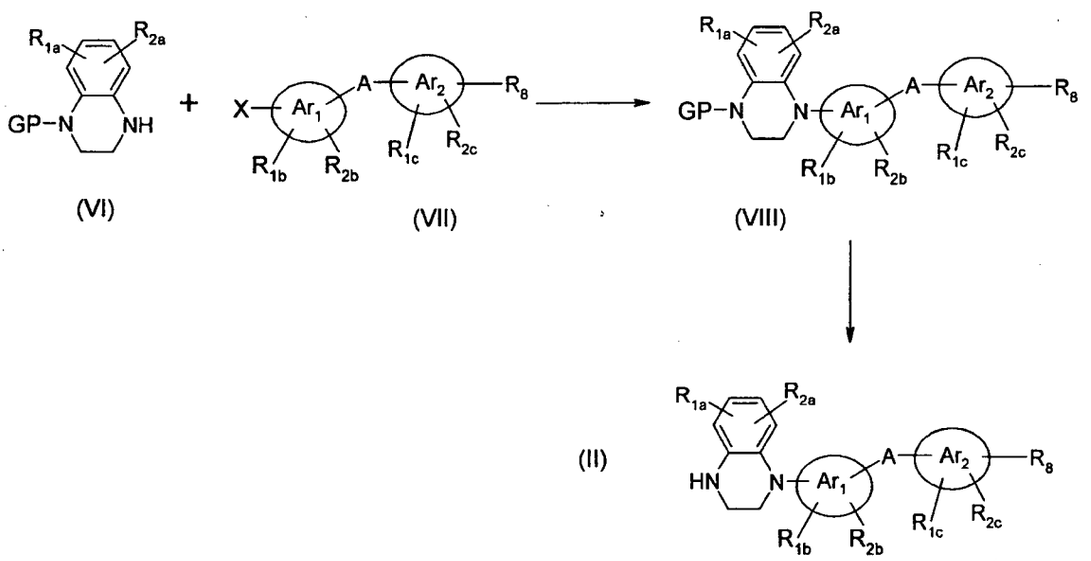
Dans certains cas, quand R_1 ou R_2 est un alcool ou une amine primaire ou secondaire ou si Ar1 ou Ar2 présente dans le composé (I) une fonction amine secondaire, il est alors nécessaire de réaliser la Méthode N°1 avec un dérivé (II) où les fonctions précédemment citées sont rendues non réactives par la présence d'un groupe protecteur (par exemple pour une amine un groupe Boc, Bn ou CBz, pour un alcool un groupe Bn, pour un acide un groupe ester). Finalement, pour obtenir la fonctionnalité désirée, il faut ensuite réaliser une réaction de déprotection dans des conditions connues par l'homme de l'art.

Les hétérocycles de formule générale (V) sont disponibles commercialement ou

peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature (par exemple WO 2007/077949, US 2005/0215784 A1, US 2005/0245745 A1, Journal of Organic Chemistry (2005), 70(20), 7919-7924).

Le schéma 2 détaille une synthèse des composés de formule (II).

Schéma 2 :



Dans le schéma 2, les composés de formule (VIII) peuvent être préparés par couplage entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (VII) présentant un groupe partant X (par exemple un halogène, un groupe tosylate, triflate ou nanoflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la triterbutylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium, le fluorure de potassium, le tertbutylate de potassium ou le phosphate de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les amines (II) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (VIII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'Homme du métier ; elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement

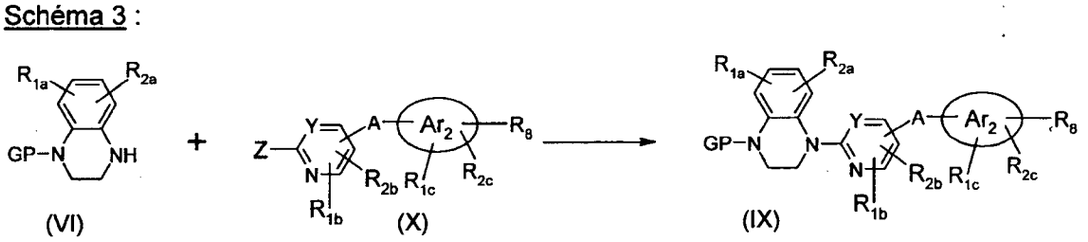
Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de –10 à 100°C.

Les hétérocycles de formule générale (VI) sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature (par exemple «Comprehensive hétérocyclic chemistry », Katritzky *et al.*, 2rd Edition (Pergamon press) ; Krchnak, V. et coll., Tet. Lett (2001), 42, 2443-2446 ; Eary, C. T. et coll., Tet. Lett. (2006), 47, 6899-6902 ; Savrides, E.-M. et coll., J. Het. Chem. (2005), 42, 1031-1034. De Selms, R.C. et coll J. Het. Chem. (1974), 11(4), 595-7.

Les composés de formule générale (VII) sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature (par exemple Z. Sui et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003), 13, 761-765 ; Chopa, A. B. et coll., J. Organomet. Chem. (2005), 690(17), 3865-3877 ; Düggeli, M. et coll., Org. Biomol. Chem. (2003), 1(11), 1894-1899 ; Gros, P. et coll., J. Org. Chem (2003), 68(5), 2028-2029 ; Bouillon, A. et coll., Tet. (2002), 58(14), 2885-2890 ; Balle, T. et coll., J. Med. Chem. (2006), 49(11), 3159-3171 ; M. A. Ismail et coll., J. Med. Chem. (2006), 49(17), 5324-5332, Gu, Y. G. et coll., J. Med. Chem. (2006), 49(13), 3770-3773 ; Serafin, B. et coll., Eur. J. Med. Chem. (1977), 12(4), 325-31 ; Schmidt, H.-W. et coll., J. Het. Chem. (1987), 24(5), 1305-7 ; Walsh, D. A. et coll., J. Med. Chem. (1990), 33(7), 2028-32 ; WO 2005/042521; EP 0 277 725).

Le schéma 3 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_1 représente un noyau pyridine (Y=C) ou pyrimidine (Y=N) ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (IX).

Schéma 3 :

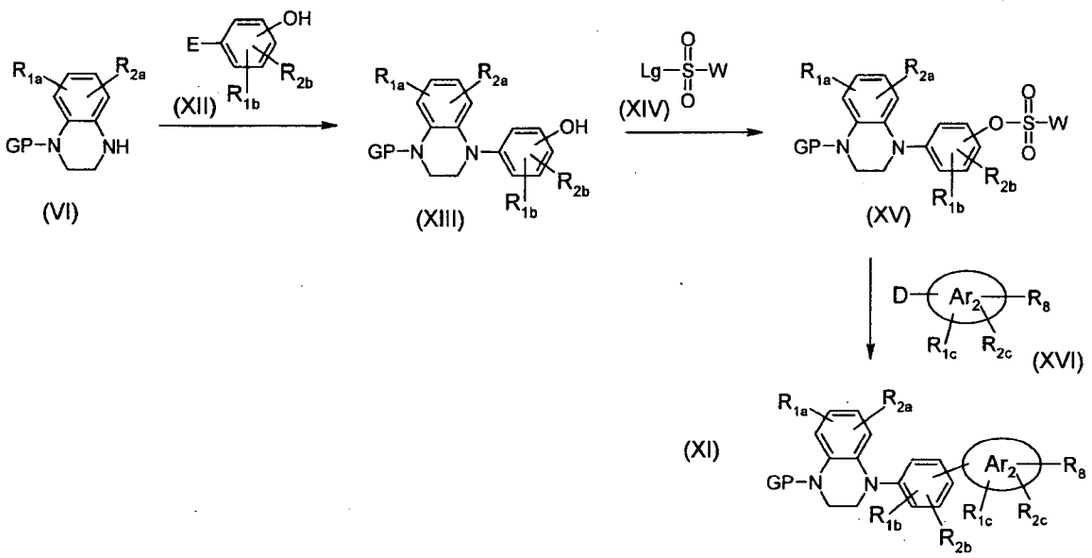


Dans le schéma 3, les composés de formule (IX) peuvent être préparés par une réaction de substitution nucléophile aromatique entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (X) présentant un groupe partant Z (par

exemple un halogène ou un groupe alkylsulfonyle) en présence d'une base comme le sel de lithium de l'hexaméthyldisilazane ou l'hydrure de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, la N-méthyle pyrrolidinone, le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 4 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_1 représente un noyau phényle et A représente une liaison ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XI).

Schéma 4 :

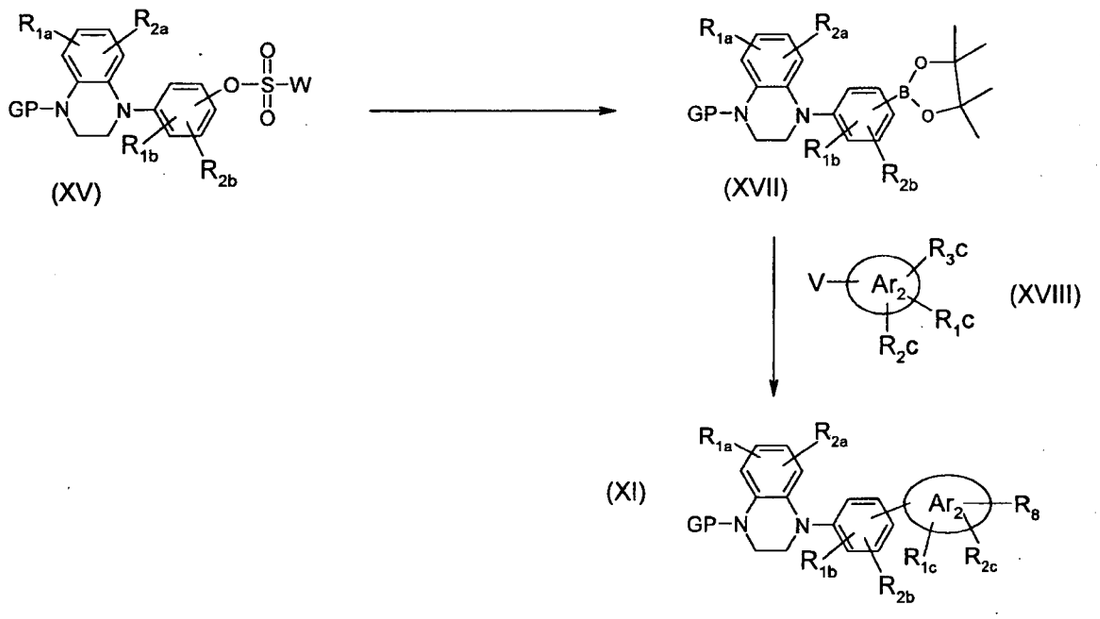


Dans le schéma 4, les composés de formule (XIII) peuvent être préparés par une réaction de couplage entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (XII) présentant un groupe partant E (par exemple un halogène, triflate ou nanoflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine tel que la triterbutylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou cesium, le fluorure de potassium, le tertbutylate de potassium ou le phosphate de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. La fonction phénol est ensuite transformée en ester sulfonique (XV) par action d'un dérivé sulfonique (XIV), où Lg représente par exemple un groupe tosylate, triflate ou nanoflate, tel qu'un anhydride sulfonique ($Lg=OSO_2W$),

un fluorure d'acide sulfonique (Lg=F) ou un chlorure d'acide sulfonique (Lg=Cl), en présence d'une base ou d'un mélange de bases comme la triéthylamine, la pyridine, la diméthylaminopyridine, la diisopropyléthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le toluène, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide ou l'acétonitrile, à une température variant de -78°C à 100°C. Finalement, les dérivés (XI) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre un dérivé (XV) et un composé (XVI) présentant un groupe organométallique D (par exemple un dérivé du bore, un dérivé de l'étain ou un organozincique) en présence d'une espèce organométallique telle qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou le fluorure de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 5 présente une synthèse alternative des composés de formule (XI).

Schéma 5 :

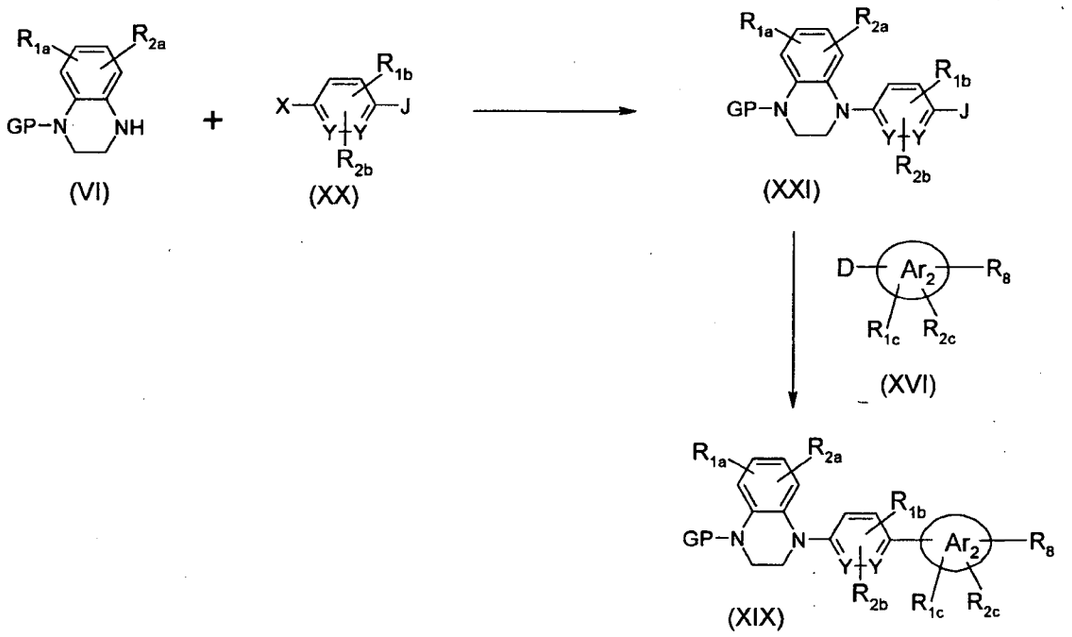


Dans le schéma 5, les composés de formule (XVII) peuvent être préparés par transformation de la fonction ester sulfonique des composé (XV) en un dérivé d'ester boronique (XVII) par une réaction avec le bispinacolatodiborane en présence d'un

complexe du palladium tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocedichloropalladium (II) en présence d'une base comme l'acétate de potassium et de chlorure de lithium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dichlorométhane, le dioxane ou le diméthylsulfoxide, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans une deuxieme étape, les dérivés (XI) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre le dérivé (XVII) et un composé (XVIII) présentant un groupe partant V (par exemple un halogène, un triflate, un nonaflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de sodium ou potassium ou le fluorure de potassium, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 6 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_1 représente un noyau pyridine (un seul des deux atomes Y est un azote, l'autre est un carbone) et A représente une liaison ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XIX).

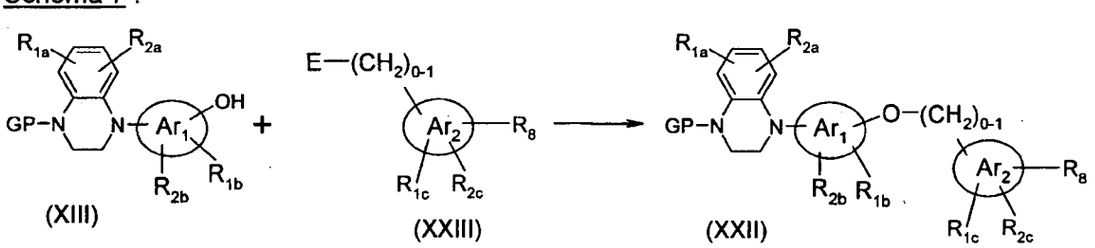
Schéma 6 :



Dans le schéma 6, les composés de formule (XXI) peuvent être préparés par une réaction de substitution nucléophile aliphatique ou aromatique entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (XX) présentant un groupe partant X (par exemple un atome de fluor) et un groupe partant J (par exemple un atome de brome) en présence d'une base comme le tertbutylate de potassium ou l'hydrure de sodium dans un solvant tel que la *N*-méthyle pyrrolidinone ou le diméthylformamide, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Finalement, les dérivés (XIX) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre un dérivé (XXI) et un composé (XVI) présentant un groupe organométallique D (par exemple un dérivé du bore, un dérivé de l'étain ou un organozincique) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potasium ou cesium, le triphosphate de potassium ou le fluorure de potassium, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le toluène, le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 7 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels A est un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XXII).

Schéma 7 :

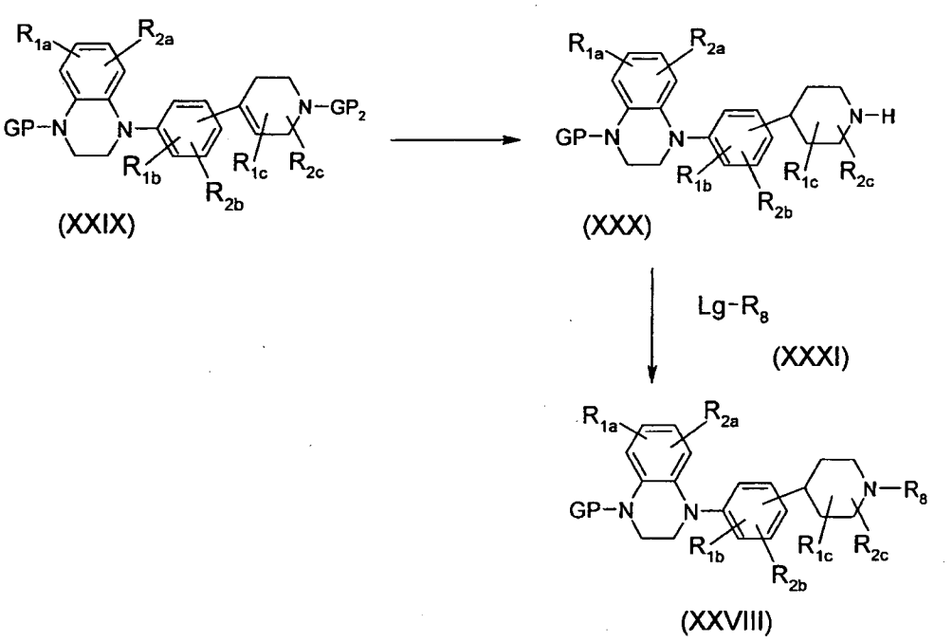


Dans le schéma 7, les composés de formule (XXII) peuvent être préparés par une réaction de substitution nucléophile aromatique ou aliphatique entre une quinoxaline de formule (XIII) et un dérivé (XXIII) présentant un groupe partant E (par exemple un halogène) en présence d'une base comme le tertbutylate de potassium, l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide, à

une température variant de la température ambiante à 150°C. Dans certains cas, au cours de la réaction, le groupe protecteur GP peut se retirer simultanément à la substitution nucléophile (en particulier si GP est un groupe Boc).

Le schéma 8 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels A est une liaison, Ar_1 est un groupe phényle et Ar_2 est un groupe pipéridinyle ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XXVIII).

Schéma 8 :

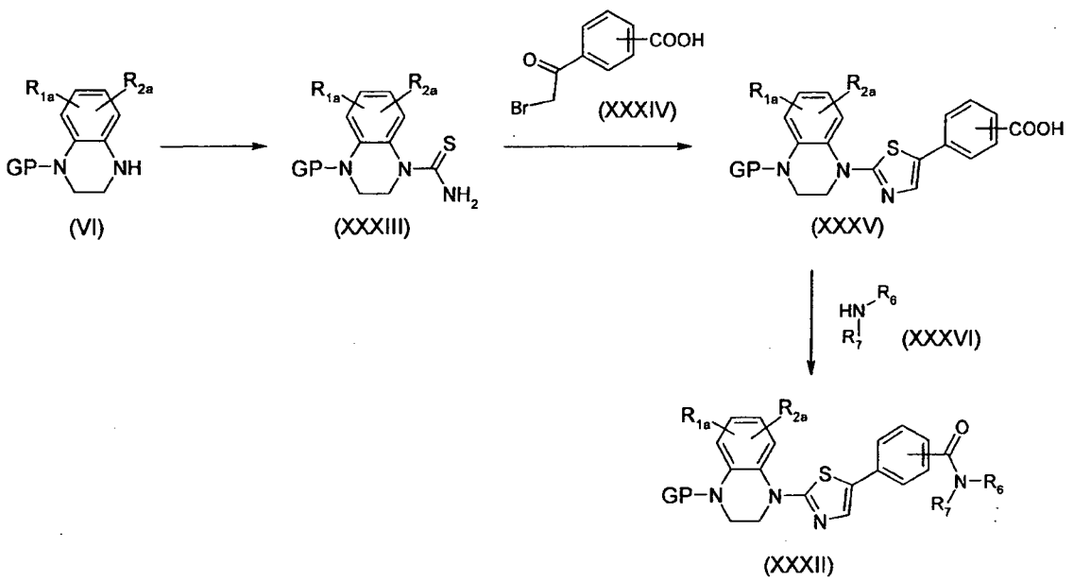


Dans le schéma 8, pour conduire aux dérivés (XXX) le composé de formule (XXIX), où la fonction amine de la 1,2,3,6-tétrahydropipéridine est protégée par un groupe protecteur GP_2 de type benzyle ou carboxybenzyle (le groupe GP etant soit le groupe Fmoc, soit le groupe Boc), peut subir une réaction d'hydrogénation de la double liaison ainsi qu'hydrogénolyse du groupe protecteur GP_2 en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium (par exemple du Pd 10% déposé sur charbon, ou du $Pd(OAc)_2$) dans un solvant ou mélange de solvants tel que le méthanol, l'éthanol ou de l'acétate d'éthyle, à une température variant de la température ambiante à 80°C. Dans la dernière étape, le composé (XXVIII) peut être préparé suivant différentes méthodes. Le composé (XXXI) peut être un dérivé d'acide carboxylique et le dérivé (XXVIII) peut alors être obtenu par une réaction entre (XXX) et (XXXI) dans des conditions de couplage peptidique classiques, en utilisant par

exemple comme agent couplant le dicyclocarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile. Le composé (XXXI) peut être un dérivé d'acide tel qu'un chlorure, bromure ou fluorure d'acide, un isocyanate, un chlorure de carbamoyle ou encore un chlorure d'acide sulfonique et le dérivé (XXVIII) peut alors être obtenu par une réaction entre (XXX) et (XXXI) en présence d'une base comme la triéthylamine, la diisopropylamine ou la pyridine, sans solvant ou dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dichlométhane, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide à une température variant de 0°C à 160°C. Le composé (XXXI) peut encore être une cétone et le dérivé (XXVIII) peut alors être obtenu par une réaction d'amination réductrice entre (XXX) et (XXXI) en utilisant un réducteur tel que le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide de Brönsted (tel que l'acide chlorhydrique) ou de Lewis (tel que le tétraisopropoxyde de titane) dans un solvant tel que le dichloroéthane, le dichlorométhane, l'acide acétique ou le méthanol, à des températures comprises entre -10°C et 30°C.

Le schéma 9 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels A est une liaison, Ar_1 est un groupe thiazolyle et Ar_2 est un groupe phényle substitué par un groupe $-CONR_6R_7$; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XXXII).

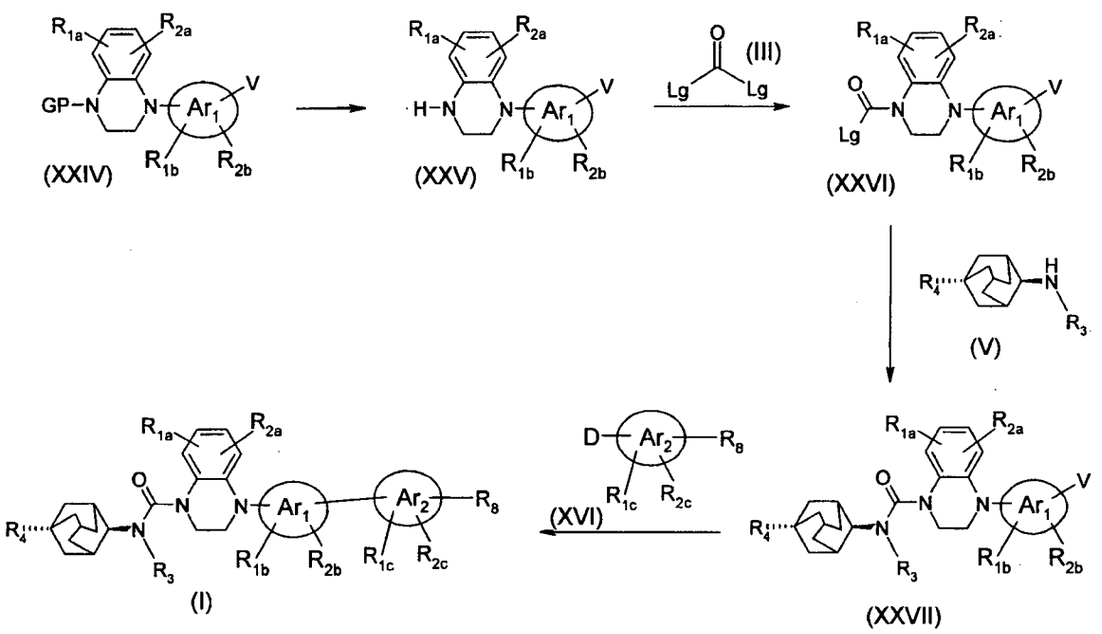
Schéma 9 :



Dans le schéma 9, les composés de formule (XXXIII) peuvent être préparés par une méthodologie telle que décrite dans la demande de brevet WO 2005/007601. Le dérivé de thiazole (XXXV) peut être obtenu de façon classique (cf. Koti, R. S. et coll., Synthetic Communications (2007), 37(1), 99-105 ; Duggineni, S. et coll., Tetrahedron (2006), 62(14), 3228-3241 ; Balavoine, F. et coll., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(13), 3754-3759) par condensation du dérivé thiourée (XXXIII) avec un dérivé d'alpha bromo cétone (XXXIV) dans un solvant tel que l'éthanol, l'acétone ou le tétrahydrofurane, à des températures comprises entre la température ambiante et 80°C. Finalement le dérivé (XXXII) peut être obtenu par une réaction entre (XXXV) et (XXXVI) dans des conditions de couplage peptidique classiques, en utilisant par exemple comme agent couplant le dicyclocarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Le schéma 10 détaille une synthèse alternative des composés de formule (I) dans lesquels A représente une liaison.

Schéma 10 (Méthode N°2) :

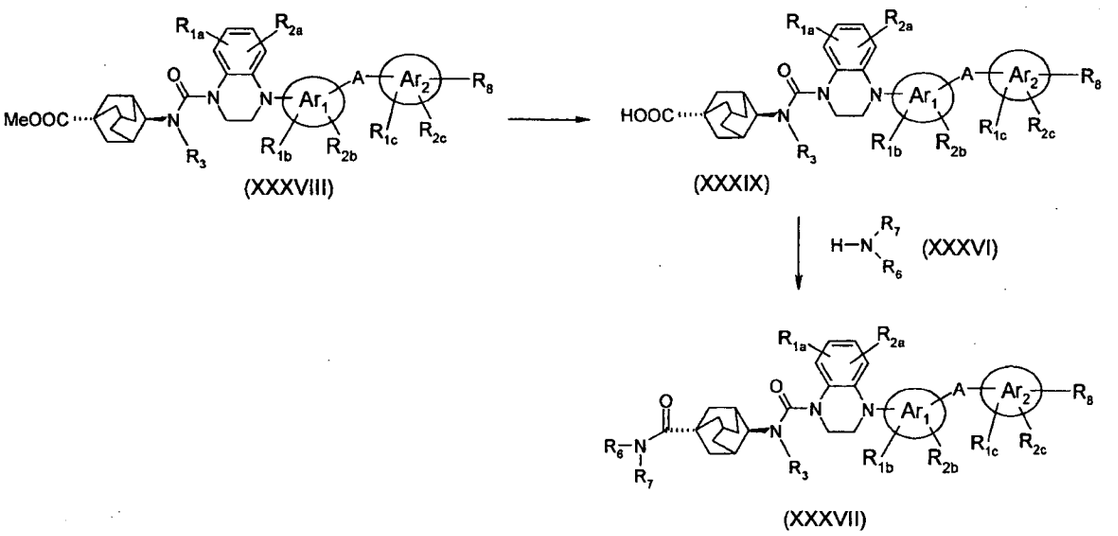


Dans le schéma 10, les amines (XXV) présentant un groupe partant V (par exemple un halogène, un triflate ou un nonaflate) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (XXIV) par des méthodes choisies parmi celles connues de l'Homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de –10 à 100°C. Dans une étape suivante, les composés de formule (XXVI) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (XXV) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (choisis par exemple parmi des atomes de chlore ou des groupes trichlorométhoxy, para-nitrophényle, imidazole ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine, dans un solvant tel que le dichlométhane ou le tétrahydrofurane, à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (XXVII) sont ensuite obtenus par couplage entre les dérivés activés (XXVI) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Finalement les composés (I) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre un dérivé (XXVII) et un composé (XVI) présentant un

groupe organométallique D (par exemple un dérivé du bore, un dérivé de l'étain ou un organozincique) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium (par exemple le 2'-(diméthylamino)-2-biphénylyl-palladium(II) chloride dinorbornylphosphine), en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potasium ou cesium, le triphosphate de potassium ou le fluorure de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le toluène, le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C, sous chauffage thermique ou micro-onde.

Le schéma 11 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_4 représente une fonction amide ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XXXVII).

Schéma 11 (Méthode N°3) :

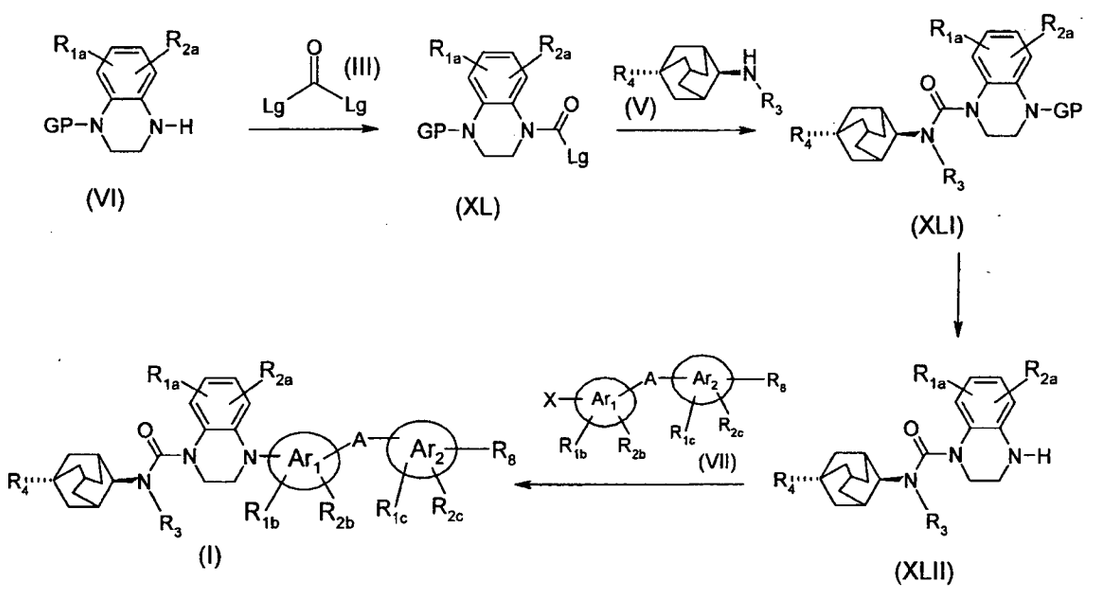


Dans le schéma 11, la fonction ester du composé (XXXVIII) est saponifiée en fonction acide au moyen de soude, de potasse ou de lithine dans un solvant ou mélange de solvants tel qu'un alcool, de l'eau ou du tétrahydrofurane, à une température variant de la température ambiante à 100°C, pour conduire à l'acide (XXXIX). Dans la dernière étape, le composé (XXXVII) peut être préparé par condensation entre l'intermédiaire acide de formule (XXXIX) et une amine (XXXVI) dans des conditions de couplage

peptidique classiques, en utilisant par exemple comme agent couplant le dicyclocarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Le schéma 12 détaille une synthèse alternative des composés de formule (I).

Schéma 12 (Méthode N°4) :

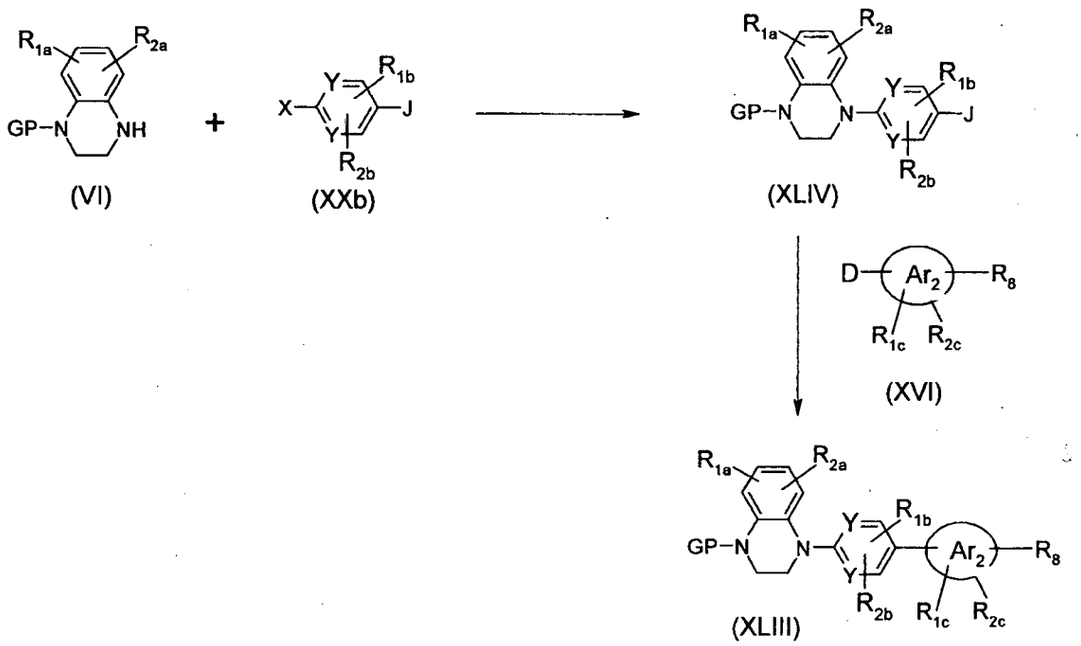


Dans le schéma 12, les composés de formule (XL) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (VI) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (choisis par exemple parmi des atomes de chlore ou des groupes trichlorométhoxy, para-nitrophényle, imidazole ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine, dans un solvant tel que le dichlométhane ou le tétrahydrofurane, à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (XLI) sont ensuite obtenus par couplage entre les dérivés activés (XL) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les amines (XLII) sont ensuites obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de

formule (XLI), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'Homme du métier ; elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de –10 à 100°C. Finalement les composés (I) peuvent être obtenus par couplage entre le dérivé (XLII) et un dérivé (VII) présentant un groupe partant X (par exemple un halogène, un groupe tosylate, triflate ou nanoflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la triterbutylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium, le fluorure de potassium, le tertbutylate de potassium ou le phosphate de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C

Le schéma 13 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_1 représente un noyau pyridine (un des deux Y est un azote, l'autre est un carbone) ou pyrimidine (les deux Y sont des azotes) et A représente une liaison ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XLIII).

Schéma 13:

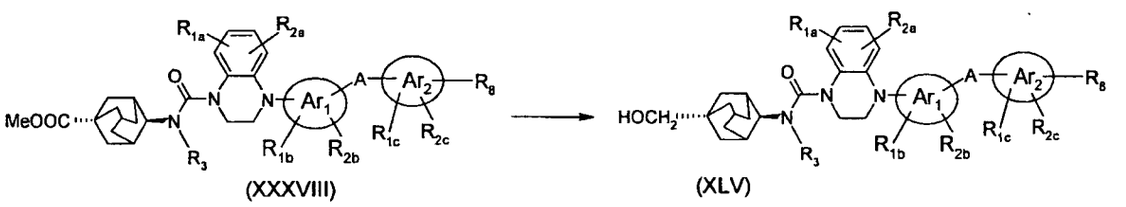


Dans le schéma 13, les composés de formule (XLIV) peuvent être préparés par une réaction de substitution nucléophile aromatique entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (XXb) présentant un groupe partant X (par exemple un atome de fluor, de chlore ou un groupe SO_2Me) et un autre groupe partant J (par exemple un atome de brome ou d'iode) en présence d'une base comme le tertbutylate de potassium, le n-butyle lithium ou l'hydrure de sodium dans un solvant tel que la *N*-méthyle pyrrolidinone, le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, à une température variant de -70°C à 100°C. Finalement, les dérivés (XLIII) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre un dérivé (XLIV) et un composé (XVI) dans lequel D est soit un groupe organométallique (par exemple un dérivé du bore, un dérivé de l'étain, un organozincique) soit un atome d'hydrogène d'une amine secondaire cyclique (par exemple Ar_2 est un dérivé de piperazine ou de piperidine) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine, la tritertbutylphoshine, la triphénylphosphine ou la 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, en présence d'une base comme le carbonate de potasium ou cesium, le triphosphate de potassium ou le fluorure de potassium, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le toluène, le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à

100°C.

Le schéma 14 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_4 représente un groupe CH_2OH ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XLV).

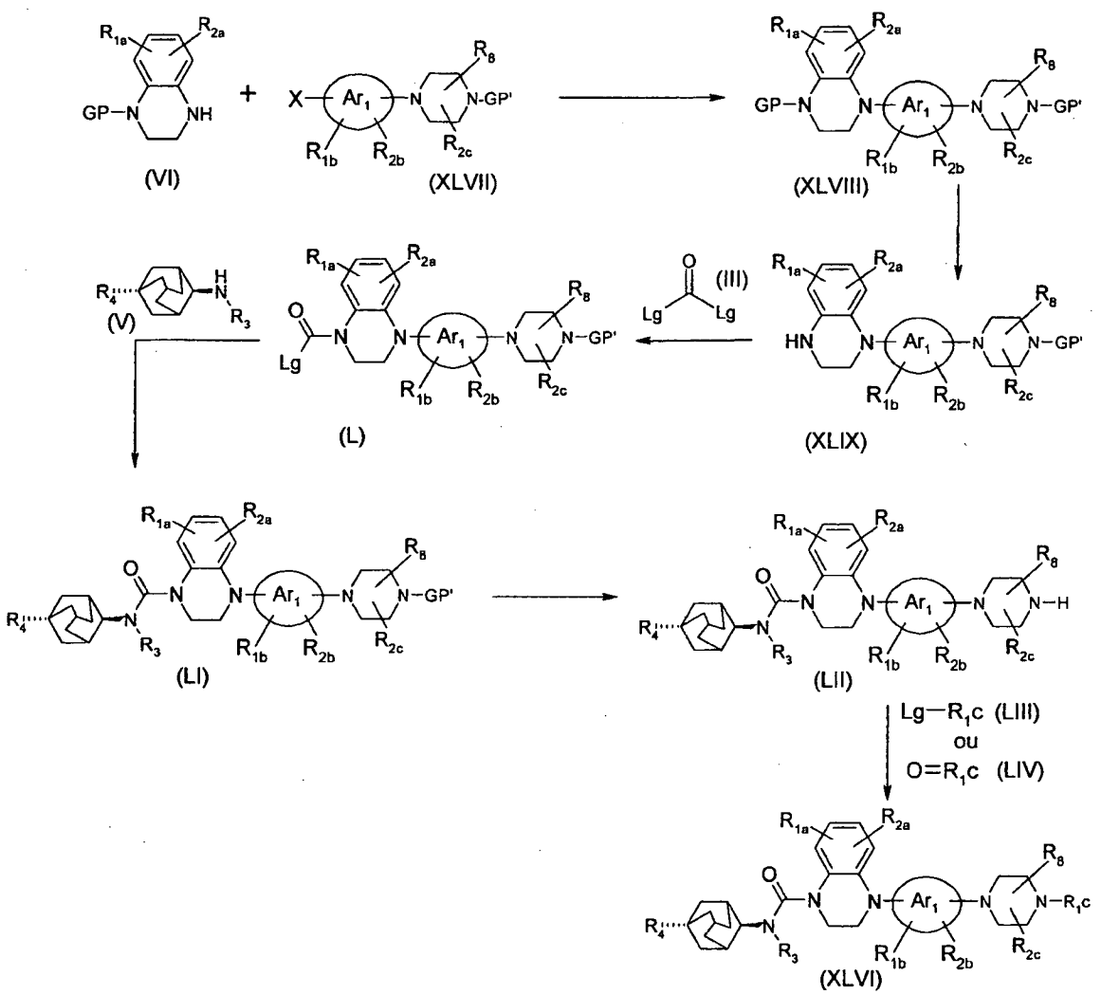
Schéma 14 (Méthode N°5) :



Dans le schéma 14, les dérivés (XLV) sont obtenus par réduction de la fonction ester du composé (XXXVIII) en fonction alcool au moyen d'un hydrure tel que $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DiBal dans un solvant ou mélange de solvants tel que le tetrahydrofurane, l'éther ou le toluène, à une température variant de la -78°C à 40°C.

Le schéma 15 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels Ar_2 est un groupe pipérazine, A est une liaison simple connectée directement sur un des deux azotes de la pipérazine, R1c est connecté sur l'autre atome d'azote de la piperazine; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (XLVI). Le même schéma réactionnel peut aussi s'appliquer à la synthèse de composés où la position entre R_{1c} et R_8 est interchangée. Les groupes $Lg\text{-}R_{1c}$ et $O{=}R_{1c}$ sont alors remplacés respectivement par les groupes $Lg\text{-}R_8$ et $O{=}R_8$.

Schéma 15 (Méthode N°6) :



Dans le schéma 12, les composés de formule (XLVIII) peuvent être préparés par couplage entre une tétrahydro-quinoxaline monoprotégée de formule (VI) et un dérivé (XLVII) présentant un groupe partant X (par exemple un halogène, un groupe tosylate, triflate ou nanoflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la triterbutylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium, le fluorure de potassium, le tertbutylate de potassium ou le phosphate de potassium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les deux composés (VI) et (XLVII) présentent deux fonctions amines protégées. Pour obtenir une déprotection sélective du composé (XLVIII) il faut que les deux groupes protecteurs portés par les composés (VI) et (XLVII) soient

différents. De plus, chaque groupe protecteur doit pouvoir être résistant aux conditions de déprotection de son voisin. Par exemple, GP peux être un groupe Boc ou fmoc et GP' peut être un groupe benzyl ou carboxybenzyl. Les amines (XLIX) sont obtenues par déprotection sélective des groupes GP des composés de formule (XLVIII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'Homme du métier ; elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de –10 à 100°C. Dans l'étape suivante, les composés de formule (L) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (XLIX) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (choisis par exemple parmi des atomes de chlore ou des groupes trichlorométhoxy, para-nitrophényle, imidazole ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine, dans un solvant tel que le dichlométhane ou le tétrahydrofurane, à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (LI) sont ensuite obtenus par couplage entre les dérivés activés (L) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les amines (LII) sont ensuites obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (LI), par exemple si PG' est un groupe benzyle ou carboxybenzyle, les méthodes de déprotection possibles comprennent entre autres l'utilisation d'hydrogène en présence d'un catalyseur dérivé du palladium pour réaliser une réaction d'hydrogénolyse, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le méthanol, l'ethanol, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 10 bar à une température variant de la température ambiante à 80°C. Une méthode alternative pour réaliser une hydrogénolyse de groupement Bn ou Cbz est d'utiliser une catalyse au palladium (par exemple avec du palladium adsorbé sur du charbon) en présence de formiate d'ammonium au reflux d'un solvant tel que le méthanol. Dans la dernière étape, les composés (XLVI) peuvent être obtenus suivant différentes réactions :

- On peut faire réagir sur le composé (LII), un dérivé (LIII) de type chlorure de sulfonyle, chlorure d'acide ou chlorure de carbamoyle (Lg est alors un atome de chlore) en présence d'une base telle que la triéthylamine, la diisopropyl éthylamine ou

la pyridine, avec ou sans solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température variant de 0 à 40°C.

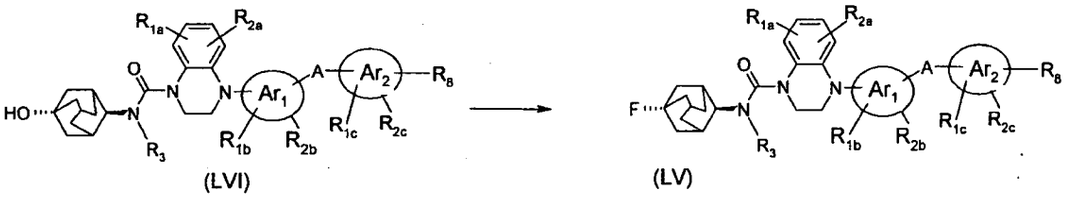
- Une réaction d'alkylation est aussi possible entre le composé (LII) et un groupe alkyle (LIII) substitué ou non dans lequels Lg est par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode, un groupe tosylate ou triflate, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la diisopropyl éthylamine, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température variant de 0 à 80°C.

- Une réaction d'amination réductrice peut aussi être réalisé entre le composé (LII) et un dérivé (LIV) de type aldéhyde ou cétone, en utilisant un réducteur tel que le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide de Bronsted (tel que l'acide chlorhydrique) ou de Lewis (tel que le tétraisopropoxyde de titane) dans un solvant tel que le dichloroéthane, le dichlorométhane, l'acide acétique ou le méthanol, à des températures comprises entre -10°C et 30°C.

Dans certain cas, une étape supplémentaire de déprotection est nécéssaire afin d'obtenir la fonctionalité désirée sur R_{1c} ou R_8 (par exemple une fonction alcool ou amine primaire ou secondaire).

Le schéma 16 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_4 représente un atome d'halogène tel qu'un atome de fluor ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LV).

Schéma 16 (Méthode N°7) :

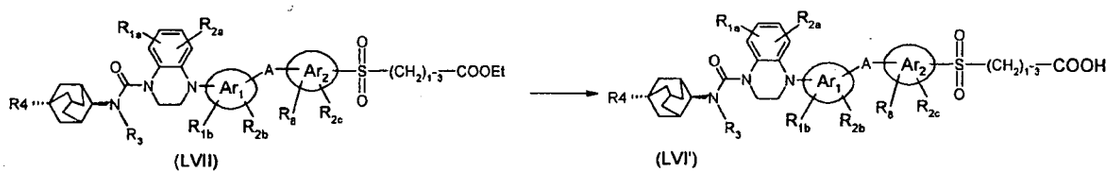


(LVI) (LV)

Dans le schéma 16, les dérivés (LV) sont obtenus par transformation de la fonction alcool du composé (LVI) en atome d'halogène tel qu'un atome de fluor au moyen d'un réactif d'halogénation tel que le (diethylamino)sulfur triofluoride (DAST) ou le bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (Deoxo-Fluor®) dans un solvant tel que dichlorométhane ou le toluène à une température variantde -78°C à la température ambiante.

Le schéma 17 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_{1c} représente un groupe $-SO_2-(CH_2)_{1-3}-CO_2H$; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LVI').

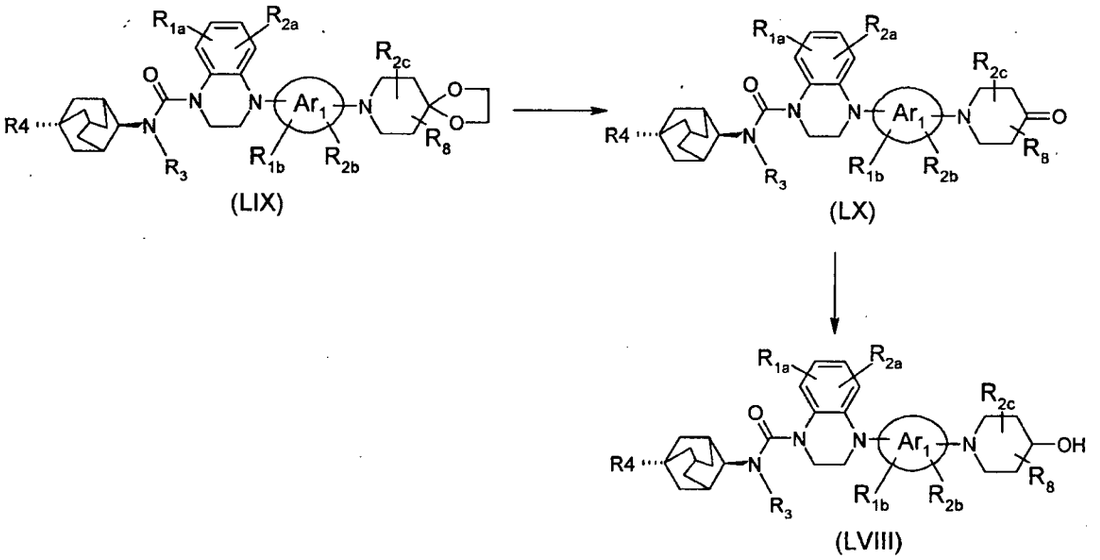
Schéma 17 (Méthode N°8) :



Dans le schéma 17, les dérivés (LVI) sont obtenus par hydrolyse de la fonction ester (par exemple un ester ethylique) du composé (LVII) au moyen d'une base minérale telle que la soude, la potasse ou la lithine dans un solvant tel qu'un alcool ou de l'eau à une température variant de la température ambiante à 100°C pour conduire aux acides (LVI).

Le schéma 18 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels Ar_2 est un groupe pipéridine, A est une liaison simple connectée directement sur l'azote de la pipéridine, R1c est une fonction alcool et est connectée en position 4 de l'atome d'azote de la pipéridine ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LVIII).

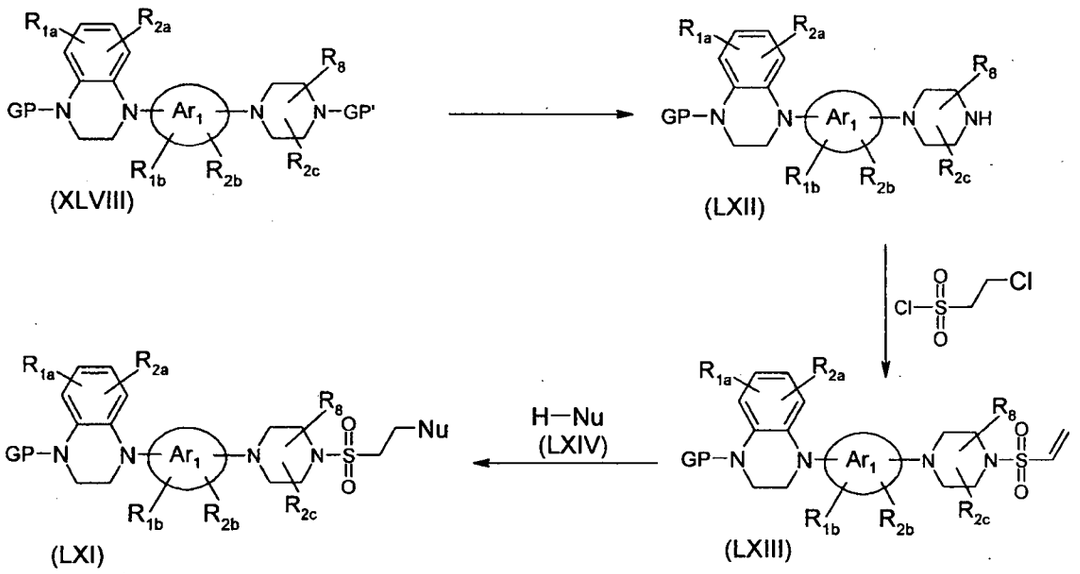
Schéma 18 (Méthode N°9) :



Dans le schéma 18, les dérivés (LX) sont obtenus par hydrolyse de la fonction acétal cyclique du composé (LIX) au moyen d'un acide tel que l'acide chlorhydrique dans un solvant ou mélange de solvants tel que de l'eau, un alcool, du dioxane à une température variant de la température ambiante à 100°C pour conduire aux cétones (LX). La dernière étape consiste à réduire le groupe carbonyle en fonction alcool au moyen d'un agent de réduction tel qu'un hydrure, par exemple le borohydrure de sodium ou l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température variant de 0°C à la température ambiante, pour conduire aux composés (LVIII).

Le schéma 19 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_2 est un groupe piperazine, A est une liaison simple connectée directement sur un des deux azotes de la pipérazine, R_{1c} est un groupe $-SO_2(CH_2)_2$-Nu (Nu est un groupe OR_5 ou NR_6R_7) et est connecté sur l'autre atome d'azote de la pipérazine; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXI).

Schéma 19 :

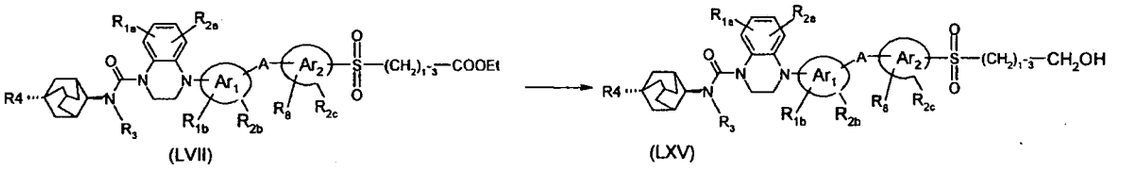


Dans le schéma 19, les composés de formule (LXII) peuvent être obtenus par une déprotection sélective du groupe GP' par rapport au groupe GP. Par exemple si GP est un groupe Boc et GP' est un groupe CBz, une réaction d'hydrogénolyse du dérivé (XLVIII) réalisé par exemple soit sous pression d'hydrogène soit avec du formiate

d'amonium avec une catalyse au palladium conduit au dérivé monoprotégé (LXII). Dans l'étape suivante le composé (LXIII) est obtenu par mise en réaction du dérivé (LXII) avec le chlorure de l'acide 2-chloroéthanesulfonique selon les conditions décritent par Golding et coll.dans l'article Org. Biomol. Chem., 2007, 5, (132-138). Les intermédiaires (LXI) sont finalement obtenus après une réaction de type Michael entre le dérivé (LXIII) et les nucléophiles H-Nu (LXIV). Les nucléophiles (LXIV) peuvent être de nature variés comme des amines secondaires, des alcools ou des phtalimides et la réaction peut être conduite dans des conditions décritent par B.T. Golding et coll.dans l'article Org. Biomol. Chem.,2007, 5, (132-138) ou par J. Marchand-Brynaert dans l'article Tet. 1996, 52, (5591-5606).

Le schéma 20 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_{1c} représente un groupe $-SO_2(CH_2)_{2-3}CH_2OH$; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXV).

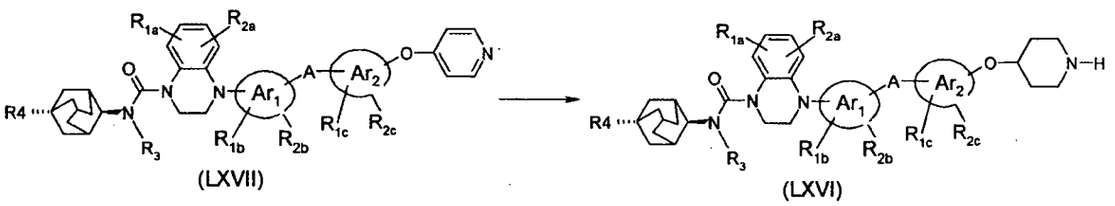
Schéma 20 (Méthode N°10) :



Dans le schéma 20, les dérivés (LXV) sont obtenus par réduction de la fonction ester du composé (LVII) en fonction alcool au moyen d'un agent de réduction tel qu'un hydrure par exemple $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DIBAL dans un solvant ou mélange de solvants tel que le tetrahydrofurane, l'éther ou le toluène, à une température variant de -78°C à 40°C.

Le schéma 21 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_8 représente un groupe 4-hydroxypiperidine et R_8 est connecté à Ar_2 par l'atome d'oxygène ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXVI).

Schéma 21 (Méthode N°11) :

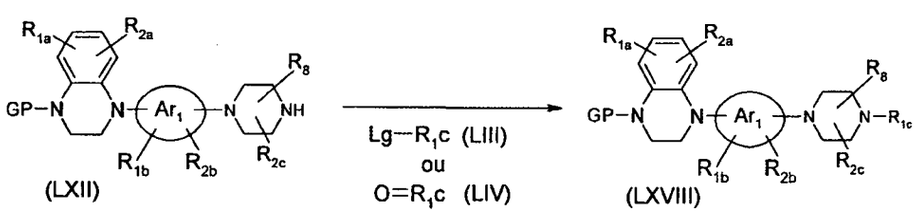


(LXVII) (LXVI)

Dans le schéma 21, les dérivés (LXVI) sont obtenus par réduction du noyau pyridine en pipéridine du composé (LXVIII) au moyen d'un catalyseur tel que des dérivé du palladium ou du platine en présence ou non d'un acide tel que l'acide para toluene sulfonique, HCl ou H_2SO_4, sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 50 bar dans un solvant ou mélange de solvants comme un alcool ou de l'eau.

Le schéma 22 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_2 est un groupe piperazine, A est une liaison simple connectée directement sur un des deux azotes de la pipérazine, R_{1c} est connecté sur l'autre atome d'azote de la pipérazine; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXVIII).

Schéma 22 :



(LXII) Lg—R_1c (LIII) ou O=R_1c (LIV) (LXVIII)

Les composés (XLVIII) peuvent être obtenus suivant différentes réactions :

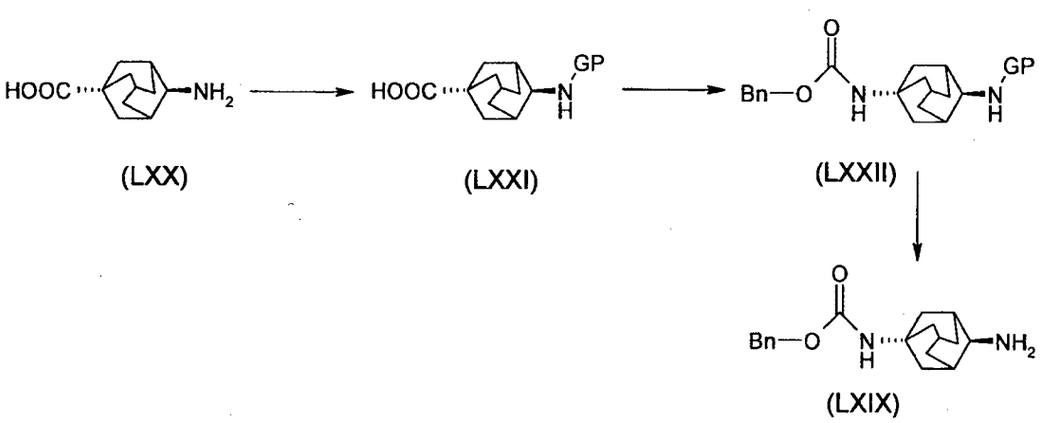
- On peut faire réagir sur le composé (LXII), un dérivé (LIII) de type chlorure de sulfonyle, chlorure d'acide ou chlorure de carbamoyle (Lg est alors un atome de chlore) en présence d'une base telle que la triéthylamine, la diisopropyl éthylamine ou la pyridine, avec ou sans solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température variant de 0 à 40°C.
- Une réaction d'alkylation est aussi possible entre le composé (LXII) et un groupe alkyle (LIII) substitué ou non dans lequels Lg est par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode, un groupe tosylate ou triflate, en présence d'une base telle que la

triéthylamine, la diisopropyl éthylamine, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane à une température variant de 0 à 80°C.

- Une réaction d'amination réductrice peut aussi être réalisé entre le composé (LXII) et un dérivé (LIV) de type aldéhyde ou cétone, en utilisant un réducteur tel que le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide de Bronsted (tel que l'acide chlorhydrique) ou de Lewis (tel que le tétraisopropoxyde de titane) dans un solvant tel que le dichloroéthane, le dichlorométhane, l'acide acétique ou le méthanol, à des températures comprises entre -10°C et 30°C.

Le schéma 23 détaille une synthèse des composés de formule (V) dans lesquels R_3 est un hydrogène et R_4 un groupe benzyl carbamate ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXIX).

Schéma 23 :



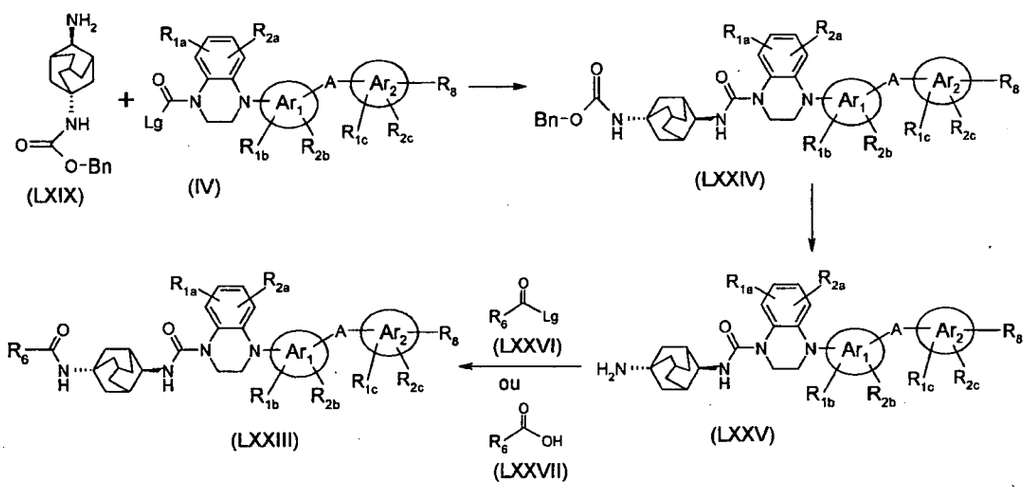
(LXX) (LXXI) (LXXII) (LXIX)

Dans le schéma 23, les dérivés (LXXI) sont obtenus par protection de la fonction amine du dérivé (LXX), par exemple par un groupe Boc au moyen des méthodes connus par l'Homme de l'art. Dans une deuxième étape, la fonction acide des dérivés (LXXI) subit une réaction de Curtius tel que par exemple décrit avec des dérivés d'adamantane dans Maison et coll. J.Org.Chem. 2008 pp1056 ou dans Broadhurst et coll. J.Med.Chem. 2004 pp 4975. Les amines (LXIX) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (LXXII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'Homme du métier ; elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un

groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de –10 à 100°C.

Le schéma 24 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_3 est un hydrogène et R_4 un groupe $-NHCOR_6$, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (LXXIII).

Schéma 24 (Méthode N°12) :

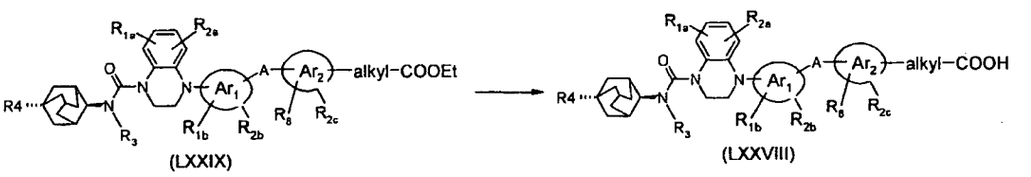


Dans le schéma 24, les dérivés (LXXIV) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et l'amine (LXIX) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les amines (LXXV) sont ensuites obtenues par déprotection de la fonction carboxybenzyle. Les méthodes de déprotection possibles comprennent entre autres l'utilisation d'hydrogène en présence d'un catalyseur dérivé du palladium pour réaliser une réaction d'hydrogénolyse, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le méthanol, l'ethanol, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 10 bar à une température variant de la température ambiante à 80°C. Une méthode alternative pour réaliser une hydrogénolyse de groupement Cbz est d'utiliser une catalyse au palladium (par exemple avec du palladium adsorbé sur du charbon) en présence de formiate d'ammonium au reflux d'un solvant tel que le méthanol. Dans la dernière étape, la formation de la liaison amide des composés (LXXIII) peut être obtenue soit par la réaction des amines (LXXV) avec un dérivé d'acide de formule (LXXVI) présentant un

groupe partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 80°C ; soit par condensation entre les acides de formule (LXXVII) et les amines (LXXV) dans des conditions de couplage peptidique classiques, en utilisant par exemple comme agent couplant le dicyclocarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Le schéma 25 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_{1c} représente un groupe –Alkyl-CO_2H ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXXVIII).

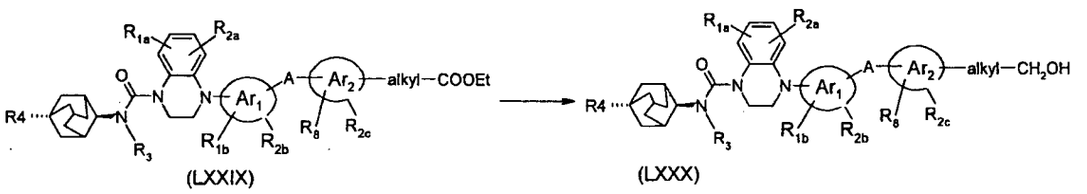
Schéma 25 (Méthode N°13) :



Dans le schéma 25, les dérivés (LXXVIII) sont obtenus par hydrolyse de la fonction ester (par exemple un ester ethylique) du composé (LXXIX) au moyen d'une base minérale telle que la soude, la potasse ou la lithine dans un solvant tel qu'un alcool ou de l'eau à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 26 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_{1c} représente un groupe –Alkyl-CH_2OH ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXXX).

Schéma 26 (Méthode N°14) :

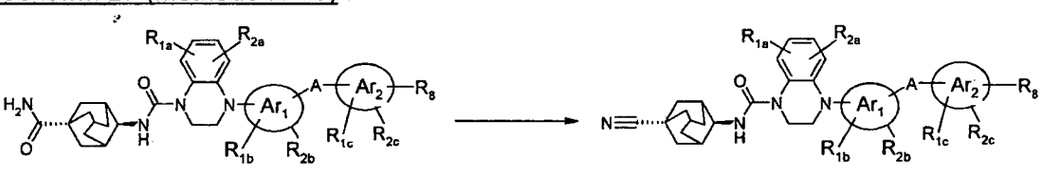


(LXXIX) (LXXX)

Dans le schéma 26, les dérivés (LXXX) sont obtenus par réduction de la fonction ester du composé (LXXIX) en fonction alcool au moyen d'un agent de réduction tel qu'un hydrure par exemple $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DIBAL dans un solvant ou mélange de solvants tel que le tetrahydrofurane, l'éther ou le toluène, à une température variant de -78°C à 40°C.

Le schéma 27 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R_3 est un hydrogène et R_4 un groupe –CN, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (LXXXI).

Schéma 27 (Méthode N°15) :

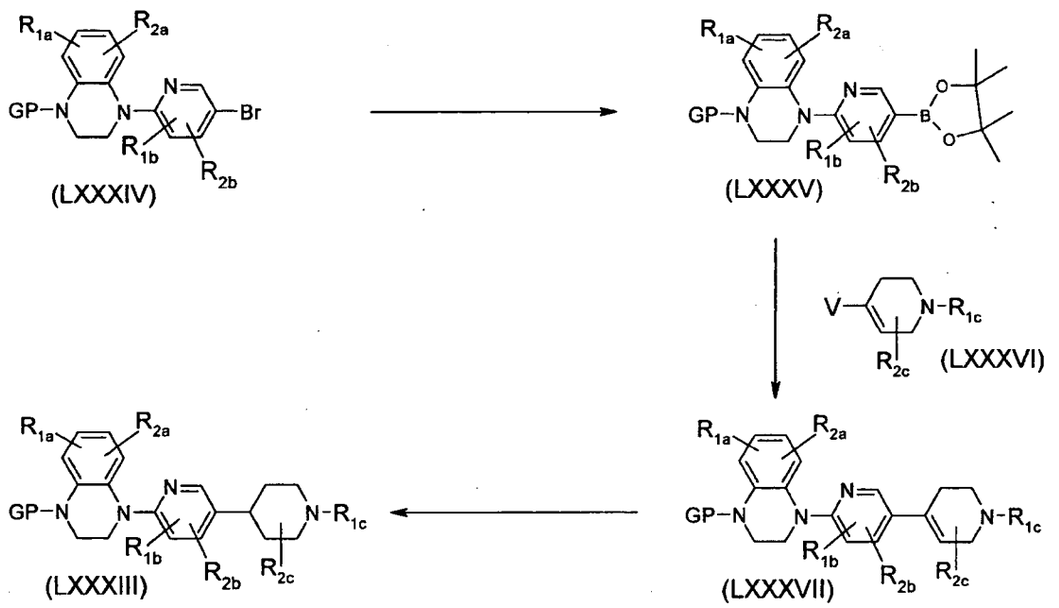


(LXXXII) (LXXXI)

Dans le schéma 27, les dérivés (LXXXI) sont obtenus par déshydratation de la fonction amide primaire du composé (LXXXII) en fonction nitrile au moyen d'un agent de dehydratation tel que l'anhydride trifluoracétique, l'anhydride trifluorométhanesulfonique, $SOCl_2$, $POCl_3$, P_2O_5 dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dichlorométhane, le dioxanne, le dichloroéthane, le diméthylformamide, en présence ou non d'une base tel que la pyridine ou la triéthylamine à une température variant de -0°C à 70°C.

Le schéma 28 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels A est une liaison, Ar_1 est un groupe pyridine et Ar_2 est un groupe pipéridinyle ; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXXXIII).

Schéma 28:

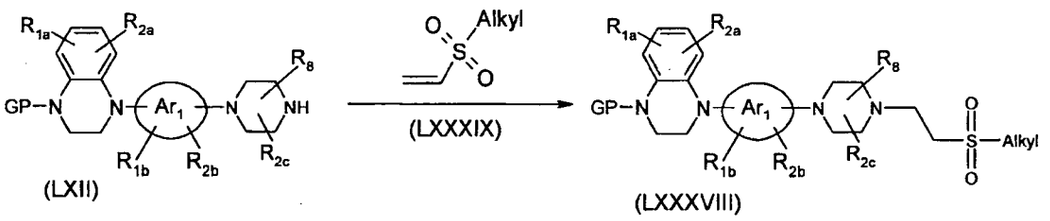


Dans le schéma 27, les composés de formule (LXXXV) peuvent être préparés par transformation de la fonction bromo des composé (LXXXIV) en un dérivé d'ester boronique (LXXXV) par une réaction avec le bispinacolatodiborane en présence d'un complexe du palladium tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocedichloropalladium (II) en présence d'une base comme l'acétate de potassium et de chlorure de lithium dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dichlorométhane, le dioxane ou le diméthylsulfoxide, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans une deuxieme étape, les dérivés (LXXXVII) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre le dérivé (LXXXV) et un composé (LXXXVI) présentant un groupe partant V (par exemple un halogène, un triflate, un nonaflate) en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de sodium ou potassium ou le fluorure de potassium, dans un solvant ou mélange de solvants tel que le dioxane, le diméthylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans la dernière étape, la double liaison du composé (LXXXVII) subir une réaction d'hydrogénation en présence d'un catalyseur organométallique tel qu'un dérivé du palladium (par exemple du Pd 10% déposé sur charbon, ou du Pd(OAc)2) dans un solvant ou mélange de solvants tel que le méthanol, l'éthanol ou de l'acétate d'éthyle, à une température variant de la

température ambiante à 80°C.

Le schéma 29 détaille une synthèse des composés de formule (VIII) dans lesquels Ar_2 est un groupe piperazine, A est une liaison simple connectée directement sur un des deux azotes de la pipérazine, R1c est un groupe alkyl sulfone connecté sur l'autre atome d'azote de la pipérazine; ces composés seront appelés ci-après composés de formule (LXXXVIII).

Schéma 29:



Dans le schéma 29, les dérivés (LXXXVIII) sont obtenus par une réaction de type Michaël entre le composé (LXII) et l'accepteur de Michaël (LXXXIX) en présence ou absence d'une base tel que la triéthylamine dans un solvant tel qu'un alcool à une température variant de 0°C à la température ambiante pour conduire aux dérivés (LXXXVIII).

Dans les schémas qui précèdent, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'Homme du métier.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (II), (IV), (XXVII), (XXXIX), (XXXVIII), (XLI), (XLII), (LI), (LII), (LVI), (LVII), (LX), (LXIII), (LXVII), (LXXIV), (LXXV) définies ci-avant. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

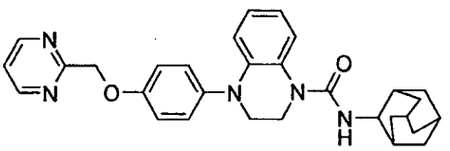
Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de

quelques composés selon l'invention.

Les abréviations et formules brutes suivantes sont utilisées :

°C	Degré Celsius
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulfoxide
h	heure(s)
H_2	dihydrogène
H_2O	eau
HCl	acide chlorhydrique
K_2CO_3	Carbonate de potassium
LC/MS	chromatographie liquide/ spectrométrie de masse
ml ou mL	millilitre(s)
mmol	millimole(s)
MHz	MegaHertz
$MgSO_4$	Sulfate de magnésium
N	normal
NMP	N-méthylmorpholine
$NaHCO_3$	Hydrogénocarbonate de sodium
Pd/C	Palladium sur charbon
P_2O_5	phosphorus pentoxide
ppm	parties par millions
psi	pound per square inch
SO_2	dioxyde de soufre

Exemple 1 : 4-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide (composé n° 3)



1.1: Ester *tert*-butylique de l'acide 4-(4-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique

On place 0,3 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 0,183 g de 4-bromophénol, 0,0079 g de complexe de 2'-(dimethylamino)-2-biphenylyl-palladium(II) chloride dinorbornylphosphine, 0,363 g de triphosphate de potassium dans 3,4 ml d'éthylèneglycol diméthyl éther sous atmosphère inerte. On ajoute 4,16 ml de lithium bis(trimethylsilyl)amide et 2,17 ml d'éthylène glycol diméthyléther. Le mélange réactionnel est agité à 80°C pendant 4h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est repris au dichlorométhane. Une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique est ajoutée jusqu'à pH 1 puis le pH est ramené à 8 avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée et le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration à sec, le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 2,5%. On obtient 0,34 g de l'ester *tert*-butylique de l'acide 4-(4-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique.

$M+H^+ = 327$

1.2: 1-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place 0,3 g de l'ester *tert*-butylique de l'acide 4-(4-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique dans 4,6 ml de diméthylformamide sous azote. On ajoute 0,167 g de 2(chloromethyl)-pyrimidine et 0,508 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 4 h. On ajoute 0,254 g de carbonate de potassium et le chauffage est maintenu 1h30. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 9/1. On obtient 0,095 g de 1-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

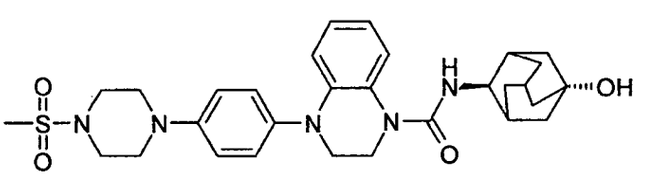
$M+H^+ = 319$

1.3: 4-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide

On place 0,095 g de 1-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans 3 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,09 ml de triéthylamine et 0,031 g de triphosgène. On agite 2h30 à température ambiante, puis on ajoute 0,01 g de triphosgène et l'agitation est maintenue 2h. On ajoute alors 0,12 ml de triéthylamine et 0,062 g de chlorhydrate d'adamantan-2-ylamine. L'agitation est maintenue 1h à température ambiante. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 9/1. On obtient 0,03 g de 4-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide, qui est trituré dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther.

Point de fusion = 123-125°C ; $M+H^+ = 496$; RMN ^1H (DMSO, 400 MHz), δ(ppm) : 1,91 (dl, J=12Hz, 2H) ; 1,66-1,97 (m, 11H) ; 2,09 (dl, J=12Hz, 2H) ; 3,69 (m, 4H) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,4 (m, 1H) ; 6,64-6,53 (m, 3H) ; 7,07 (m, J=9Hz, 2H) ; 7,15 (m, J=9Hz, 2H) ; 7,39 (t, J=4.9Hz, 1H) ; 7,76 (d, J=7Hz,1H); 8,79 (d, J=4.8Hz, 2H).

<u>Exemple 2</u> : Trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°9)



2.1: 1-(4-bromo-phenyl)-4-methanesulfonyl-piperazine

A une solution 20 g de 1-(4-bromo-phenyl)-piperazine et de 17,34 ml de triéthylamine dans 394 ml de dichlorométhane sont ajoutés 7,7 ml de chlorure de méthane sulfonyle. Le mileu réactionnel est mis sous agitation pendant 4h à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée et la phase organique est lavée deux fois à

l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 26,2 g de 1-(4-bromo-phenyl)-4-methanesulfonyl-piperazine. Le produit est utilisé ensuite tel quel sans autre purification.

$M+H^+ = 321,4$

2.2: Ester *tert*-butylique de l'acide 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique

A une solution 19,23 g 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-*tert*-butyl carbamate et de 26,2 g de 1-(4-bromo-phenyl)-4-methanesulfonyl-piperazine dans 410 ml de xylène sont ajoutés 11,8 g de *tert*-butylate de sodium, 0,737 g de diacétate de palladium et 0,664 g de tri-tert-butylphosphine. Le milieu réactionnel est chauffé à 150°C pendant 4h, puis de l'eau et de l'acétate d'éthyle sont ensuite ajoutés. La phase organique est lavée deux fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient de mélange d'heptane/acétate d'éthyle 8/2 à 0/1. On obtient 31,5 g d'ester *tert*-butylique de l'acide 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique.

$M+H^+ = 473,0$

2.3: 1-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place 31,5 g de l'ester tert-butylique de l'acide 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylique dans 400 ml de dichlorométhane, puis 333 ml d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane sont ajoutés. Après 16h d'agitation sous atmosphère inerte, les solvants sont évaporés sous pression réduite. De l'eau, une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 23,2 g de 1-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline. Le produit est utilisé ensuite tel quel sans autre purification.

$M+H^+ = 373,5$

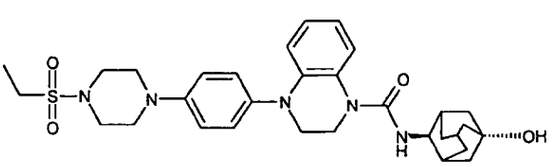
2.4 : Trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,6 g de 1-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-

quinoxaline dans 5 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,45 ml de triéthylamine et 0,192 g de triphosgène. On agite 3 h à température ambiante, puis on ajoute 15 ml de diméthylformamide, 0,45 ml de triéthylamine et 0,427 g de chlorhydrate de 4-amino-adamantan-1-ol et l'agitation est maintenue 18h. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol et d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane variant de 0/0/1 à 2,5/0,5/7. On obtient 0,24 g de trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide, qui est trituré dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther.

Point de fusion = 160°C ; $M+H^+$ = 566 ; RMN ^1H (DMSO, 400MHz), δ(ppm) : 1,38 (dl, J=12Hz, 2H) ; 1,58-1,737 (m, 9H) ; 2,02 (m, 2H) ; 2,94 (s, 3H) ; 3,27 (m, 8H) ; 3,53 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,78 (m, 1H); 4,4 (s, 1H); 5,95 (d, J=6,1Hz); 6,52 (dd, J=8,2 et 1,3Hz, 1H) ; 6,67 (m, J=7,5 et 1,4Hz, 1H) ; 6,84 (m, J=7,8 et 1,5 Hz, 1H) ; 7,05 (m, J=9 Hz, 2H) ; 7,16 (m, J=9Hz, 1H) ; 7,28 (d, J=7,9 et 1,5 Hz,1H).

<u>Exemple 3</u> : Trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°34)



3.1 : 4-(4-Bromo-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

On place 5 g de 4-bromophénylpipérazine dans un tricol de 500 ml, sous atmosphère azotée. On ajoute 4,34 ml de triéthylamine. On refroidit au bain de glace et on ajoute 3,24 ml de chloroformiate de benzyle. On laisse le mélange revenir à température ambiante. On dilue au dichlorométhane puis on hydrolyse doucement. On extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution de NaCl saturée, séchées sur sulfate de sodium, puis filtrées sur fritté et concentrées sous vide. On obtient 8,43 g de 4-(4-Bromo-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester.

$M+H^+$=376

3.2 : 4-[4-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 8,43 g de 4-(4-bromo-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester dans un tricol de 500 ml, sous atmosphère azotée. On ajoute 170 ml d'o-xylène anhydre, 5,01 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, puis 3,08 g de tert-butylate de sodium, suivis de 0,48 g d'acétate de palladium puis on termine par 0,53 ml de tri-tert-butylphosphine. On chauffe le mélange réactionnel pendant 18 h à 150°C. Le chauffage est arrêté et on revient à température ambiante. On évapore l'o-xylène et on reprend le mélange à l'acétate d'éthyle avant de le filtrer sur célite. On lave la phase organique à l'eau puis avec une aqueuse saturée en chlorure de sodium. On extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. On obtient 8,9 g de 4-[4-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester après purification sur colonne de silice en éluant avec un gradient de solvant heptane/acétate d'éthyle variant de 95/5 à 60/40).

$M+H^+$=529

3.3 : 4-[4-(3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

On place 8,9 g de 4-[4-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 220 ml de dichlorométhane. On ajoute lentement à 0°C, 55 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite pendant 5 minutes à froid puis on laisse le mélange remonter à température ambiante. On agite 18 h à température ambiante puis on dilue le mélange réactionnel par du dichlorométhane. On ajoute une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium puis on poursuit avec du carbonate de sodium solide jusqu'à pH=7-8. On extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. On obtient 7,2 g de 4-[4-(3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester sous forme d'une huile.

$M+H^+$=429

3.4 : Trans-4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

Dans un tricol de 250 ml sous atmosphère inerte d'azote, on introduit 4 g de 4-[4-(3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester dans 93 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute à 0°C, 5,2 ml de triéthylamine. On additionne ensuite 1,11 g de triphosgène. On agite 1 h à température ambiante, et on ajoute ensuite 1,56 g de trans-4-Amino-adamantan-1-ol et 15 ml de diméthylformamide anhydre. On agite 18 h à température ambiante. On évapore les solvants et on reprend à l'eau. On dilue au dichlorométhane, on lave à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogenocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et évaporées à sec. On obtient 2,34 g de trans-4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester.

$M+H^+$=622

3.5 : Trans-4-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 4,1 g de de trans-4-{4-[4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester dans un tricol de 250 ml sous atmosphère inerte. On ajoute 66 ml de méthanol, puis 1,66 g de formiate d'ammonium suivis de 1,40 g de Pd/C 10% (50% dans l'eau). Le mélange est porté au reflux du méthanol pendant une heure puis ramené à température ambiante. On filtre sous atmosphère inerte sur filtre Whateman puis on rince de nombreuses fois au méthanol. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. On reprend au dichlorométhane et on lave la phase organique avec un minimum d'eau. La phase organiques est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté et évaporée sous pression réduite. On obtient 3,15 g de trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide sous forme d'un solide blanc.

$M+H^+$=488

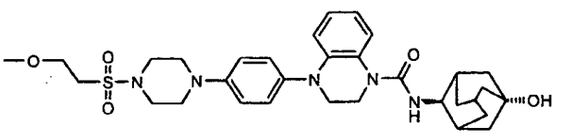
3.6 : Trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,2 g de trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide dans un ballon de 25 ml. On ajoute 4 ml de dichlorométhane puis 0,09 ml de triéthylamine et enfin 0,04 ml de

chloroéthylsulfonyle. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante puis dilué au dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse d'HCl 1N. On extrait la phase aqueuse au dichlorométhane puis on regroupe les phases organiques. Les phases organiques sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté, évaporées sous pression réduite. On obtient 0,21 g de trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide sous forme d'un solide blanc, après purification sur colonne de silice en éluant avec un gradient heptane/acétate d'éthyle variant de 95/5 à 40/60 puis cristallisation dans l'éther éthylique.

Point de fusion = 138-160°C ; $M+H^+$ = 579 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,8 and 1,5 Hz, 1H) ; 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H) ; 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H) ; 6,84 (m, J = 7,8 and 1,5 Hz, 1H) ; 6,67 (m, J = 7,8 and 1,4 Hz, 1H) ; 6,52 (dd, J = 8,2 and 1,3 Hz, 1H) ; 5,94 (d, J = 6,1 Hz, 1H) ; 4,4 (s, 1H) ; 3,79 (m, 2H) ; 3,71 (m, 1H) ; 3,53 (m, 2H) ; 3,36-3,27(m, 4H) ; 3,24 (m, 4H) ; 3,13 (q, J = 7,9 Hz, 2H) ; 2,08-1,96 (m, 3H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,38 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

<u>Exemple 4</u> : Trans- 4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°63)



4.1 : 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 3,5 g de 4-[4-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans un tricol de 250 ml sous atmosphère inerte. On ajoute 66 ml de MeOH puis 1,67 g de formiate d'ammonium suivis de 1,41 g de Pd/C 10% (50% dans l'eau). Le mélange est porté au reflux du méthanol pendant une heure trente puis ramené à température ambiante. On le filtre sous atmosphère inerte sur filtre Whateman puis on le rince de nombreuses fois au méthanol. On évapore le méthanol sous pression réduite. Le mélange est repris au dichlorométhane et la phase organique est lavée avec un minimum d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté et évaporée sous pression réduite. On obtient 2,5 g de 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic

acid tert-butyl ester sous forme d'un solide blanc.
$M+H^+$=395

4.2 : 4-[4-(4-Ethenesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 2 g 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère inerte. On ajoute 72 ml de dichlorométhane anhydre puis on additionne à 0°C, 1,22 ml de chloroéthylchlorosulfonyle, puis 3,67 ml de triéthylamine. On laisse le mélange réactionnel remonter doucement à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante avant d'être dilué au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et concentrées sous pression réduite. On obtient 1,01 g de 4-[4-(4-ethenesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester sous forme d'un solide blanc, après purification sur colonne de silice en éluant avec un gradient heptane/acétate d'éthyle variant de 95/5 à 40/60.
$M+H^+$=485

4.3 : 4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 0,3 g de 4-[4-(4-ethenesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans un tricol de 100 ml, sous atmosphère inerte. On ajoute lentement 23,5 ml de méthanolate de sodium 0,5N dans le méthanol. On agite 1 h au reflux (65°C) puis on stoppe le chauffage. Le méthanol est évaporé et le mélange est repris au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'amonium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et concentrées sous vide. On obtient 0,3 g de 4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester sous forme d'un solide blanc.
$M+H^+$=517

4.4 : 1-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-

quinoxaline

On place 0,35 g 4-{4-[4-(2-methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 7 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C, lentement 2,5 ml d'une solution d'HCl 4N dans le dioxane. On agite pendant 5 minutes à froid puis on laisse le mélange remonter à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité 18 h à température ambiante puis est dilué par du dichlorométhane. On ajoute une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à pH=7-8. On extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté, et concentrées sous pression réduite. On obtient 0,246 g de 1-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline sous forme d'une huile.

$M+H^+$=417

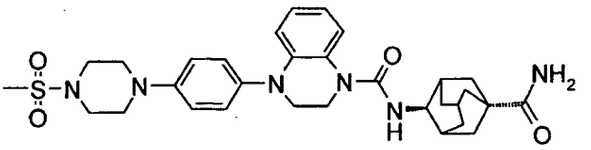
4.5 : Trans- 4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,246 g de 1-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans 6 ml de dichlorométhane anhydre, dans un tricol de 50 ml sous atmosphère inerte. On ajoute à 0°C, 0,33 ml (2,36 mmol, 4 éq) de triéthylamine puis on additionne 0,07 g (0,24 mmol, 0,4 éq) de triphosgène. On agite 1 h à température ambiante puis on ajoute 0,4 g de trans-4-amino-adamantan-1-ol et 15 ml de diméthylformamide anhydre. On agite une nuit à température ambiante puis on évapore le mélange de solvants sous pression réduite et on reprend à l'eau. On dilue au dichlorométhane. La phase organique est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté, évaporées sous pression réduite. On obtient 0,04 g de trans- 4-{4-[4-(2-methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide sous forme d'un solide blanc, après purification sur colonne de silice en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol/ammoniaque variant de 1/0/0 à 99/1/0,1.

$M+H^+$ = 610 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 7,28 (dd, J = 7,9 et 1,5 Hz, 1H); 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 et 1,6 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,6 et 1,6 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 and 1,4 Hz, 1H); 5,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H); 3,79 (m, 2H); 3,70 (m, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,39 (t, J = 6 Hz, 2H);

3,34-3,27 (m, 7H); 3,24 (m, 4H); 2,02 (m, 3H); 1,74-1,58 (m, 8H); 1,38 (m, 2H).

Exemple 5 : 4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°12)



5,1 : 4-Amino-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester

On place 5 g de 4-oxo-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester dans 26 ml de méthanol sous azote. On ajoute 86 ml d'une solution 7N d'ammoniaque dans le méthanol. Le milieu réactionnel est placé sous agitation pendant 18 h, puis on ajoute à 0°C, 4 g de borhohydrure de sodium et le milieu réactionnel est remis sous agitation pendant 3 h. Après concentration à sec sous pression réduite et addition d'eau et d'acétate d'éthyle, la phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant d'heptane/acétone/méthanol/NH_4OH de 1/0/0 à 4/5/1/0,1. On obtient 1,5 g de 4-amino-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester sous forme d'un mélange d'isomère cis/trans (1/3).

$M+H^+=210$

5.2 : 4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester

On place 1,2 g de 1-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans 32 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,99 ml de triéthylamine et 0,38 g de triphosgène. On agite 4 h à température ambiante, puis on ajoute 24 ml de diméthylformamide, 1,35 ml de triéthylamine et 0,742 g de mélange cis/trans 4-amino-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester (1/3) et l'agitation est maintenue 18 h. Après hydrolyse, le milieu réactionnel est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à

sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant heptane/acétate d'éthyle/méthanol de 1/0/0 à 4/5/1. On obtient 1,91 g d'un mélange cis/trans (1/3) de 4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester.

$M+H^+$=608

5.3 : Trans 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid

On place 1,65 g de 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid methyl ester dans 27 ml d'un mélange de tétrahydrofurane/méthanol/eau (1/1/1) et on ajoute 0,193 g de monohydrate de lithine. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 18 h, puis on rajoute 0,04 g de monohydrate de lithine et l'agitation est reprise pendant 20 minutes. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite et on ajoute de l'eau et du dichlorométhane. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=1 avec une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique et ensuite extraite au dichlorométhane puis deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle/méthanol (4/5/1) puis est rechromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant dichlorométhane/acétone/méthanol de 1/0/0 à 4/5/1. Après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,5 g de trans 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid.

$M+H^+$=594

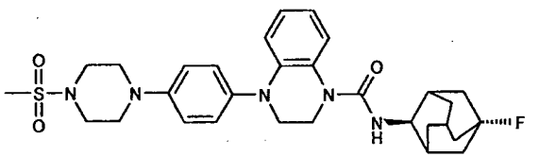
5.4 : 4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place 10,3 g de trans 4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylic acid dans 8,5 ml de diméthylformamide et on ajoute 0,3 ml d'une solution 7,5N d'ammoniaque dans l'eau, 0,136 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,29 g de chlorhydrate de 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide et 0,17 ml de diisopropyléthylamine. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 3 h, puis on ajoute de l'eau. La phase

aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant dichlorométhane/acétone/méthanol de 1/0/0 à 70/25/5. On obtient 0,171 g de trans 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide.

Point de fusion = 247-250°C ; $M+H^+$ = 593 ; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,16 (m, 2H); 7,04 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,68 (m, 2H); 6,5 (m, J = 8,5 Hz, 1H); 6,0 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,77 (m, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,25 (m, 8H); 2,94 (s, 3H); 2,02-1,63 (m, 11H); 1,46 (m, 2H).

Exemple 6 : Trans 4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-fluoro-adamantan-2-yl)-amide (composé n°40)

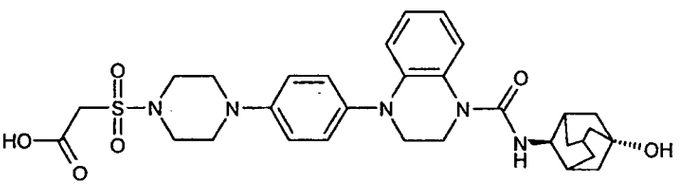


On place 0,2 g de trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (exemple 2) dans 7 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,09 ml de (diethylamino)sulfur trifluoride. On agite 2 h à température ambiante, puis on ajoute de la glace et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant dichlorométhane/acétate d'éthyle/méthanol variant de 1/0/0 à 7/2,5/05. Après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 0,07 g de trans de 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-fluoro-adamantan-2-yl)-amide.

Point de fusion = 165-200°C ; $M+H^+$ = 568 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,30 (dd, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 7,17 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,05 (m, J = 9, 2H); 6,83 (m, J = 7,7 et 1,5 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,7 et 1,5 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,1 et 1,3 Hz, 1H); 6,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 3,79 (m, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,27 (m, 8H); 2,94 (s, 3H);

2,24-2,12 (m, 3H); 1,99-1,82 (m, 6H); 1,70 (m, 2H); 1,43 (m, 2H).

Exemple 7: trans (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid (composé n°49)



7.1 : Trans (4-{4-[4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid ethyl ester

On place 0,35 g de trans-4-(4-piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (intermédiaire 3.5) dans 5,5 ml de dichlorométhane. On additionne 0,15 ml de triéthylamine puis 0,154 g de chlorosulfonyl-acetic acid ethyl ester. On agite 3 h à température ambiante puis on dilue au dichlorométhane et on lave à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée sous pression réduite. On obtient 0,055 g de trans (4-{4-[4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid ethyl ester sous forme d'un solide blanc, après purification sur colonne de silice en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol/ammoniaque variant de 99/1/0,1 à 94/6/0,6 et une purification sur phase inverse C18 en éluant avec un gradient eau/acétonitrile variant de 90/10 à 5/95.

$M+H^+$=638

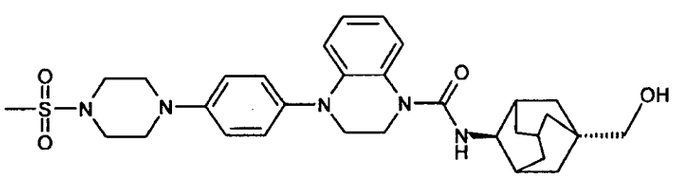
7.2 : Trans (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid

On place 0,041 g de trans (4-{4-[4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid ethyl ester dans 1 ml d'un mélange de tetrahydrofurane/méthanol/eau (2/1/1) et on ajoute 0,008 g de monohydrate de lithine. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 2 h. Les solvants organiques sont évaporés sous pression réduite et on ajoute de l'eau. Le mélange est acidifié jusqu'à pH=6 avec une solution aqueuse à 10% d'acide citrique, puis est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 0,015 g de trans (4-{4-

[4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid.

M+H$^+$ = 610 ; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,28 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 7,17 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,05 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,5 et 1,3 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 8,3 et 1,4 Hz, 1H); 5,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H); 4,21 (s, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,39 (m, 4H); 3,25 (m, 4H); 2,02 (m, 3H); 1,75-1,56 (m, 8H); 1,37 (m, 2H).

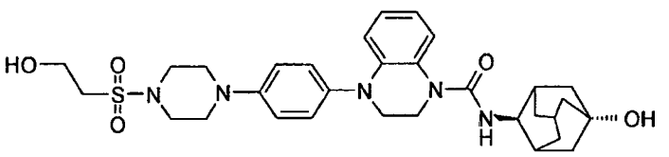
Exemple 8 : Trans 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°21)



On place 0,7 g de l'intermédiaire 5.2 dans 11 ml de tetrahydrofurane, puis on ajoute à 0°C, 2,3 ml d'une solution 1N d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans l'éther. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 2 h à température ambiante. De l'eau et de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié deux fois sur gel de silice en éluant pour la première purification avec un gradient de solvant dichlorométhane/acetone/méthanol variant de 1/0/0 à 85/15/3, puis pour la seconde purification avec un gradient de solvant dichlorométhane/acetone/méthanol variant de 1/0/0 à 90/10/2. Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient 0,415 g de trans 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide.

Point de fusion = 160°C ; M+H$^+$ = 580 ; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,9 et 1,5 Hz, 1H); 7,15 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,03 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,83 (m, J = 7,7 et 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, J = 7,6 et 1,4 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 et 1,3 Hz, 1H); 5,96 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,77 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,25 (m, 8H); 2,99 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 2,93 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,82 (m, 1H); 1,69 (m, 2H); 1,54-1,37 (m, 8H).

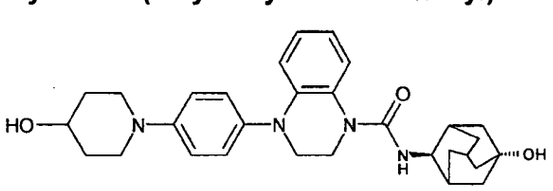
Exemple 9 : trans 4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°75)



On place 0,145 g de l'intermédiaire 7.1 dans 2,3 ml de tetrahydrofurane, puis on ajoute à 0°C, 0,14 ml d'une solution 2N d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans le tetrahydrofurane. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 18 h à température ambiante. On ajoute ensuite à 0°C, 5 ml d'une solution à 10% d'hydrogénosulfate de potassium dans l'eau et on laisse le milieu sous agitation à la même température pendant 20 minutes. On filtre le mélange hétérogène, puis la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant dichlorométhane/méthanol/ammoniaque de 1/0/0 à 90/10/1. On obtient 0,003 g de trans 4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

$M+H^+ = 596$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 and 1,5 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 1,3 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 and 1,4 Hz, 1H); 5,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 5,04 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H); 3,79 (m, 3H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,46-3,17 (m, 10H); 2,02 (m, 3H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,38 (m, 2H).

Exemple 10 : trans 4-[4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°51)



10.1 : 8-(4-Bromo-phenyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane

On place 0,5 g de 1-bromo-4-iodo-benzene et 0,3 g de 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane dans 10 ml de toluène, puis on ajoute 0,08 g de

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), 0,061 g de 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene et 0,255 g de terbutylate de sodium. Le milieu réactionnel est mis au reflux du solvant pendant 4 h. On ajoute ensuite de l'acétate d'éthyle et le mélange est lavée deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de solvant heptane / acétate d'éthyle (4/1). On obtient 0,31 g de 8-(4-Bromo-phenyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane.

$M+H^+ = 300$

10.2 : 4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 0,31 g de 8-(4-bromo-phenyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decane dans 5 ml d'o-xylène anhydre. On additionne 0,24 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, puis on ajoute 0,15 g de tert-butylate de sodium, suivis de 0,009 g d'acétate de palladium puis on termine par 0,0084 g de tri-tert-butylphosphine. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 4h à 150°C puis on arrête le chauffage et on revient à température ambiante. On ajoute de l'acétate d'éthyle et le mélange est lavé deux fois à l'eau puis deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de solvant heptane / acétate d'éthyle (4/1). On obtient 0,27 g de 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$M+H^+=452$

10.3 : 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place 0,27 g de 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 28 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par du dichlorométhane puis on ajoute une solution aqueuse saturée en hydrogenocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. On obtient 0,21 g de 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

$M+H^+$=352

10.4 : trans 4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,21 g de 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans 5 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,33 ml de triéthylamine et 0,071 g de triphosgène. On agite 3 h à température ambiante, puis on ajoute 1 ml de diméthylformamide et 0,1 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol et l'agitation est maintenue pendant 3 jours. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/methanol (99/1 à 96/4). On obtient 0,21 g de trans 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide.

$M+H^+$=545,7

10.5 : trans 4-[4-(4-Oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,20 g de 4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide dans 4 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N dans l'eau. Le milieu réactionnel est agité pendant 36 h, puis neutralisé à 0°C avec une solution aqueuse saturée en hydrogenocarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 à 97/3). On obtient 0,145 g de trans 4-[4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide.

$M+H^+$=519,7 (hydrate)

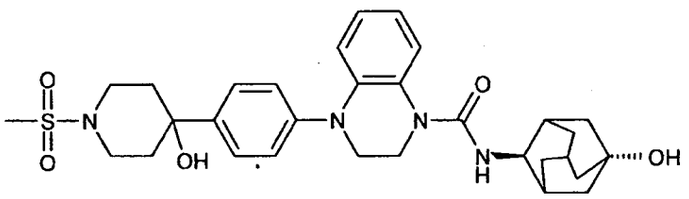
10.6 : trans 4-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,145 g de trans 4-[4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide dans 2,9 ml de

méthanol, puis on ajoute à 0°C, 0,015 g borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 4 h à température ambiante. On ajoute ensuite à 0°C, de l'eau et on concentre sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice avec un gradient de solvant dichlorométhane/méthanol (98/2 à 96/4). On obtient 0,058 g de trans 4-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

Point de fusion = 131°C ; $M+H^+$ = 503 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,27 (dd, J = 7,7 et 1,5 Hz, 1H); 7,10 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,99 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,83 (m, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, J = 7,6 et 1,3 Hz, 1H); 6,49 (dd, J = 8,3 et 1,3 Hz, 1H); 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H), 3,78 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,53 (m, 4H); 3,28 (m, 4H); 2,86 (m, 2H); 2,02 (m, 3H); 1,84 (m, 2H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,49 (m, 2H); 1,38 (m, 2H).

<u>Exemple 11</u> : trans 4-[4-(4-Hydroxy-1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°16)



11.1 : 4-(4-Bromo-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidin-4-ol

On place 1 g de 4-(4-bromo-phenyl)-piperidin-4-ol dans 20 ml de dichlorométhane. On additionne 0,65 ml de triéthylamine puis 0,33 ml methanesulfonyl chloride. On agite 2 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturére en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de solvant dichlorométhane/méthanol (99/1). On obtient 1,1 g de 4-(4-bromo-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidin-4-ol.

$M+H^+$=335

11.2 : Trans 4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 0,4 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 8 ml de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute 0,69 ml de triéthylamine et 0,202 g de triphosgène. On agite 3 h à température ambiante, puis on ajoute 1 ml de diméthylformamide et 0,285 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol et l'agitation est maintenue pendant 18 h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/methanol (99/1 à 95/5). On obtient 0,54 g de Trans 4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$M+H^+$=428

11.3 : Trans 3,4-Dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,54 g de trans 4-(5-hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 3,5 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par du dichlorométhane. On ajoute une solution aqueuse saturée en hydrogenocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, et concentrées sous vide. On obtient 0,41 g trans 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

$M+H^+$=328

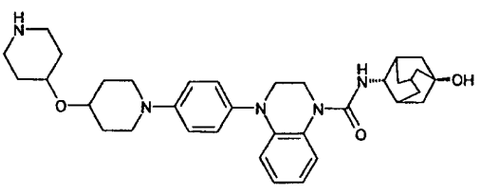
11.4 : trans 4-[4-(4-Hydroxy-1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,210 g de 4-(4-Bromo-phenyl)-1-methanesulfonyl-piperidin-4-ol dans 4 ml de dioxane. On additionne 0,206 g de Trans 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide, puis on ajoute 0,4 g de K_3PO_4, suivis de 0,0353 g de Chloro(Di-2-Norbornylphosphino)(2'-Dimethylamino-1,1'-Biphenyl-2-Yl)Palladium (II). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 20h. Ensuite, on arrête le chauffage et on revient à température ambiante. On ajoute de

l'eau et de l'acétate d'éthyle puis on extrait deux fois la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/methanol (99/1 à 95/5). On obtient 0,114 g de trans 4-[4-(4-Hydroxy-1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide.

Point de fusion = 160°C ; $M+H^+$ = 581 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,54 (m, J = 8,8 Hz, 2H) ; 7,35 (dd, J = 7,9 et 1,5 Hz, 1H); 7,24 (m, J = 8,8 Hz, 2H); 6,88 (m, J = 7,7 et 1,5 Hz, 1H); 6,75 (m, J = 7,5 et 1,4 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,2 et 1,4 Hz, 1H); 5,99 (dd, J = 6 Hz, 1H); 5,12 (s, 1H); 4,40 (s, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,28 (m, 8H); 3,13 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,08-1,94 (m, 6H); 1,79-1,59 (m, 9H); 1,37 (m, 2H).

Exemple 12 : Trans 4-{4-[4-(Piperidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide (composé n°102)



12.1 : 4-[1-(4-Bromo-phenyl)-piperidin-4-yloxy]-pyridine

On place 2 g de 1-bromo-4-iodo-benzène et 1,386 g de 4-(piperidin-4-yloxy)-pyridine dans 35 ml de toluène, puis on ajoute 0,324 g de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) , 0,245 g de 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene et 1,019 g de terbutylate de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 18 h. On ajoute ensuite de l'acétate d'éthyle et le mélange est lavé deux fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/methanol (99/1 à 98/2). On obtient 1,2 g de 4-[1-(4-bromo-phenyl)-piperidin-4-yloxy]-pyridine.

$M+H^+ = 335$

12.2 : 4-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 1,2 g de 4-[1-(4-bromo-phenyl)-piperidin-4-yloxy]-pyridine dans 20 ml d'o-xylène anhydre. On additionne 0,844 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, puis on ajoute 0,519 g de tert-butylate de sodium, suivis de 0,032 g d'acétate de palladium puis on termine par 0,029 g de tri-tert-butylphosphine. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 6 h à 150°C. Ensuite, on arrête le chauffage, on revient à température ambiante et on ajoute de l'acétate d'éthyle. Le mélange est lavér deux fois à l'eau puis deux fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/methanol (99/1 à 97/3). On obtient 1,1 g de 4-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-

quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.
$M+H^+$=487

12.3 : 1-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline
On place 1,1 g de trans 4-{4-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par du dichlorométhane puis on ajoute une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, et concentrées sous vide. On obtient 0,87 g 1-{4-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.
$M+H^+$=387

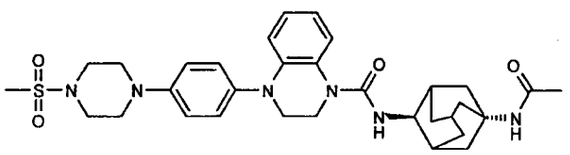
12.4 : trans 4-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide
On place 0,4 g de 1-{4-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans 6 ml de dichlorométhane à 0°C. On ajoute 0,58 ml de triéthylamine et 0,123 g de triphosgène. On agite 3 h à température ambiante, puis on ajoute 1,5 ml de diméthylformamide et 0,173 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol et l'agitation est maintenue pendant 22 h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2 à 90/10). On obtient 0,045 g de trans 4-{4-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide.
$M+H^+$=580

12.5 : trans 4-{4-[4-(Piperidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide
Dans un flacon de parr, on place 0,045 g de trans 4-{4-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide dans 7 ml d'éthanol. On ajoute 0,005 g d'oxyde de platine et 0,015 g d'acide paratoluene soulfonique monohydrate. On agite le milieu réactionnel sous 50 psi d'hydrogène pendant 12 h à température ambiante, puis 22 h à 40°C. Le milieu

réactionnel est versé à 0°C sur 2 ml d'une solution aqueuse 2N de soude, filtré puis concentré sous pression réduite. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol/amoniaque (98/2/0,2 à 90/10/1). On obtient 0,003 g de trans 4-{4-[4-(piperidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide.

$M+H^+$ = 586 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,11 (m, 2H); 7 (m, 2H), 6,83 (m, J = 7,8 et 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, 1H); 6,49 (m, J = 8,2 Hz, 1H); 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,84-3,42 (m, 9H); 3,21-2,73 (m, 6H); 2,12-1,11 (m, 21H).

Exemple 13 : Trans 4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-acetylamino-adamantan-2-yl)-amide (composé n°137)



13.1 : *trans*-4-Amino-adamantane-1-carboxylic acide

Le 4-oxo-adamantane-1-carboxylic acid (8 g, 41,2 mmol) est agité sous atmosphère d'H_2 en présence de palladium sur charbon 10% (0,5g) dans 160 mL d'une solution méthanolique d'ammoniac 7N pendant 19h. Le solide en suspension est tout d'abord essoré et lavé avec du méthanol, puis il est repris avec 200 mL d'eau et le palladium sur charbon est filtré. On concentre à sec, on reprend dans un peu de méthanol puis on essore le solide blanc qui est ensuite séché sur P_2O_5. On obtient 5,4 g de trans-4-amino-adamantane-1-carboxylic acid attendu.

$[M+H^+]$ = 196

13.2 : *trans* 4-tert-Butoxycarbonylamino-adamantane-1-carboxylic acide

On dissout le trans-4-amino-adamantane-1-carboxylic acid (7,74 g, 39,6 mmol) dans 70 mL d'une solution de soude aqueuse 1N puis on ajoute 70 mL de dioxane. On additionne le di-t-butoxycarbonate (25,9 g, 118,9 mmol). Le milieu réactionnel est agité 16h à température ambiante. Après évaporation du dioxane, la phase aqueuse est

extraite au dichlorométhane. Puis on ajoute une solution aqueuse d'HCl 1N jusqu'à pH 4. On extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. On obtient 10,5 g de trans 4-t-butoxycarbonylamino-adamantane-1-carboxylic acid attendu.

$[M+H^+] = 296$

13.3 : *trans* (4-tert-Butoxycarbonylamino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester

On place le *trans*-4-t-butoxycarbonylamino-adamantane-1-carboxylic acid (2,0 g, 6,77 mmol) dans 13 mL de toluène anhydre sous azote. On ajoute la triéthylamine (1,04 mL, 7,45 mmol) puis le diphénylphosphorylazide (1,61 mL, 7,45 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2h. On ajoute alors le sodium benzyloxide 1N dans l'alcool benzylique (3,4 mL, 3,39 mmol). Le chauffage au reflux est poursuivi pendant 4h. Après hydrolyse, et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de dichlorométhane/acétate d'éthyle/méthanol dans l'heptane variant de 100/0/0/0 à 0/7/2,5/0,5. On obtient 1,85 g de trans (4-tert-Butoxycarbonylamino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester en mélange avec 0,5 mole d'alcool benzylique.

$[M+H^+] = 456$

13.4 : Chlorydrate du *trans* (4-Amino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester

On place le trans (4-tert-Butoxycarbonylamino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl (1,85 g, 4,07 mmol) dans du HCl 4N dans le dioxane (17 mL, 69 mmol). Le milieu réactionnel est agité 4h à température ambiante. Le précipité obtenu est essoré et rincé au dioxane. On obtient 1,85 g de chlorhydrate du trans (4-Amino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester.

$[M+H^+] = 301$

13.5 : *trans* [4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantan-1-yl]-carbamic acid benzyl ester

On place le 1-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline (1,1 g, 2,95 mmol) dans 90 mL d'un mélange 50/50 de dichlorométhane/solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ à 0°C. On ajoute le phosgène 20% dans le toluène (2,33 mL, 2,95 mmol). Après 1h30 d'agitation, on extrait la phase

aqueuse au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$. Le brut obtenu est placé dans 45 mL de NMP anhydre sous azote. On ajoute la triéthylamine (0,82 mL, 5,91 mmol) suivie du chlorhydrate du trans (4-amino-adamantan-1-yl)-carbamic acid benzyl ester (1,15 g, 2,95 mmol). Le milieu réactionnel est agité 48h puis chauffé à 50°C pendant 2h. Après hydrolyse et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et séchée sur $MgSO_4$. Après concentration à sec, le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane variant de 0% à 10%. On obtient 0,37g [4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantan-1-yl]-carbamic acid benzyl ester.

$[M+H^+] = 699$

13.6 : *trans* 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (trans-5-amino-adamantan-2-yl)-amide

On place le trans [4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantan-1-yl]-carbamic acid benzyl ester (1,34 g, 1,92 mmol) dans 19 mL de méthanol. On ajoute Pd/C 10% à 50% humide (0,27g) et le formiate d'ammonium (1,21 g, 19,2 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2h. Le Pd/ C est filtré puis rincé au méthanol. Par ailleurs, le Pd/C en mélange avec le produit attendu est repris par un mélange d'eau et de dichlorométhane. Le mélange hétérogène est filtré puis rincé au dichlorométhane. La phase aqueuse du filtrat est basifié avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis est extraite au dichlorométhane. L'ensemble des phases organiques sont rassemenblés, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés sous pression réduite.. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol/ammoniaque dans du dichlorométhane variant de 100/0/0 à 90/10/1 (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque). On obtient 0,77 g de 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (trans-5-amino-adamantan-2-yl)-amide.

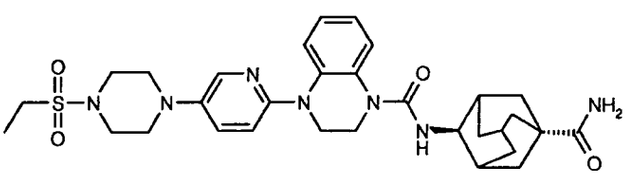
$[M+H^+] = 565$

13.7 : *trans* 4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (trans-5-acetylamino-adamantan-2-yl)-amide

On place le 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (trans-5-amino-adamantan-2-yl)-amide (0,26 g, 0,46 mmol) dans 4 mL de dichlorométhane anhydre sous azote. Puis on ajoute la diisopropylethylamine (0,18 mL, 1,01 mmol) et le chlorure d'acétyle (0,03 mL, 0,48 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d 'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, puis lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 10%. Après trituration dans l'acétonitrile, on obtient 0,184 g 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (trans-5-acetylamino-adamantan-2-yl)-amide.

PF : 250°C ; $[M+H^+]$ = 607 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (m, 1H); 7,29 (dd, J = 8 Hz et 1,4 Hz, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,83 (m, J = 7,8 Hz et 1,5 Hz, 1H); 6,77 (m, J = 7,7 Hz et 1,4 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 8,2 Hz et 1, Hz, 1H); 5,8 (d, J = 6, Hz, 1H); 3,9 (m, 2H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (m, 8H); 2,4 (s, 3H); 2,6-1,0 (m, 9H); 1,6 (s, 3H); 1,67 (m, 2H); 1,5 (m, 2H).

<u>Exemple 14</u>: trans 4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°149)



14.1 : 4-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 30 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 430 ml de N-Méthyl pyrrolidinone à 0°C sous azote. On ajoute par portion 30 g de tert-butylate de potassium en maintenant la température en dessous de 10°C. On agite 1h30 à température ambiante, puis à 0°C on ajoute 850 ml d'eau et 800 ml d'éther éthylique. La phase aqueuse est extraite par 800 ml d'ether éthylique, puis par 400 ml d'ether éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. On ajoute 300 mL de pentane au brut réactionnel

et on sonique sous ultra-sons pendant 5 min le mélange hétérogène obtenu. Le mélange est placé pendant 48h à 5°C, puis le solide est filtré, lavé trois fois au pentane puis séché à 40°C pendant 5h. On obtient 35 g de 4-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

$M+H^+$=392.0

14.2 : 4-[5-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 10,12 g de 4-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester et 5,7 g de 4-carboxybenzyle piperazine dans 118 ml de toluène, puis on ajoute 0,95 g de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), 1,7 g de 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl et 3,5 g de terbutylate de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C pendant 3 h. On ajoute ensuite de l'acétate d'éthyle et le mélange est lavé une fois à l'eau et une fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange d'heptane/acétate d'éthyle (90/10 à 0/100). On obtient 10,16 g de 4-[5-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$M+H^+$ = 530,5

14.3 : 4-(5-Piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Dans un flacon de parr, on place 5,08 g de 4-[5-(4-Benzyloxycarbonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 240 ml d'éthanol. On ajoute 2 g de Pd/C 10% (50% dans l'eau). On agite le milieu réactionnel à 35°C, sous 45 psi d'hydrogène pendant 3,5h. On filtre sous atmosphère inerte sur filtre Whatman puis on rince de nombreuses fois au méthanol. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. On obtient 3,57 g de 4-(5-Piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$M+H^+$ = 396,6

14.4 : 4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 0,8 g de 4-(5-Piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-

carboxylic acid tert-butyl ester dans un ballon de 25 ml. On ajoute 10 ml de dichlorométhane puis 0,37 ml de triéthylamine et enfin 0,23 ml de chloroéthylsulfonyle. Le mélange réactionnel est agité 3 h à température ambiante puis, lavé deux fois à l'eau et une fois par une solution saturé en chlorure de sodium, puis évaporé sous pression réduite. On obtient 0,98 g 4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$M+H^+ = 488.0$

14.4 : 1-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place 0,98 g de 4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 3 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite, puis on ajoute une solution aqueuse saturée en hydrogenocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. On obtient 0,7 g de 1-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

$M+H^+=388,6$

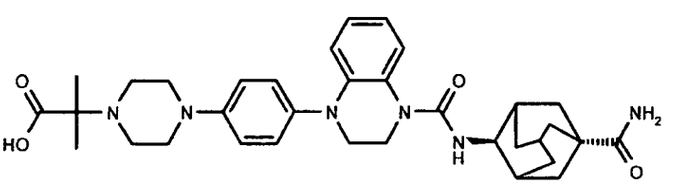
14.5 : trans 4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,33 g de 1-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline dans un mélange de 14 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 14 ml de dichlorométhane à 0°C. On ajoute 0,67 ml d'une solution à 20% de phosgène dans le toluène. On agite 15 min à température ambiante, puis on décante les deux phases. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le brut réactionnel est repris par 18 ml de diméthylformamide, puis on ajoute 0,74 mL de diisopropylethylamine ainsi que 0,22 g du chlorhydrate de *trans* 4-Amino-adamantane-1-carboxylic acide amide. On agite 48 h à température ambiante, puis on ajoute de l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées trois fois à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol (99/1 à 90/10). On obtient 0,185 g de trans 4-[5-(4-

Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide après trituration dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique.

Point de fusion = 175°C ; $M+H^+$ = 608 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,07 (d, J = 3 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J = 8 Hz and 1,6 Hz, 1H) ; 7,42 (dd, J = 9 Hz and 3 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H) ; 6,99-6,85 (m, 3H); 6,69 (sl, 1H); 6,07 (d, J = 6 Hz, 1H); 3,81 (s, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 3,20 (m, 4H); 3,13 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,91-1,72 (m, 9H); 1,45 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Exemple 15: trans-2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid (composé n°146)



15.1 : trans 4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

Dans un tricol de 100 ml sous atmosphère inerte d'azote, on introduit 1,17 g de l'intermédiaire 3.3 dans 28 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute à 0°C, 0,56 ml de triéthylamine. On additionne ensuite 0,32 g de triphosgène. On agite 2 h à température ambiante, et on dilue au dichlorométhane, on lave avec une solution saturée d'hydrogenocarbonate de sodium puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et évaporées à sec. Le brut est ensuite dissous dans 25 ml de diméthylformamide et on ajoute ensuite 1,56 g du chlorhydrate de *trans* 4-amino-adamantane-1-carboxylic acid amide. On agite 18 h à température ambiante. On évapore les solvants et on reprend à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et évaporées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (99/1/0,1 à 92/8/0,8). On obtient 1,09 g de *trans* 4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester.

$M+H^+$=649

15.2 : trans 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place 1,08 g de *trans* 4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester dans un tricol de 100 ml sous atmosphère inerte. On ajoute 15 ml de méthanol, puis 0,42 g de formiate d'ammonium suivis de 0,35 g de Pd/C 10% (50% dans l'eau). Le mélange est porté au reflux du méthanol pendant une heure puis ramené à température ambiante. On filtre sous atmosphère inerte sur filtre Whateman puis on rince de nombreuses fois au méthanol. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. On reprend au dichlorométhane et on lave la phase organique avec un minimum d'eau. La phase organiques est séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur fritté et évaporée sous pression réduite. On obtient 0,7 g de trans 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide.

$M+H^+$=515

15.3 : trans 2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester

On place 0,7 g de *trans* 4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide dans un ballon de 100 ml sous atmosphère inerte. On ajoute 14 ml de diméthylformamide, 0,36 g de carbonate de potassium, puis 0,21 ml de 2-Bromo-2-methyl-propionic acide ethyl ester. Le mélange est agité pendant 4 h à température ambiante puis est chauffé pendant 18 heures à 50°C. On ajoute 0,36 g de carbonate de potassium, puis 0,2 ml de 2-Bromo-2-methyl-propionic acide ethyl ester, puis le mélange est chauffé pendant 32 heures à 50°C. On évapore les solvants et on reprend à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et évaporées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (99/1/0,1 à 95/5/0,5). On obtient 0,37 g de *trans* 2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester.

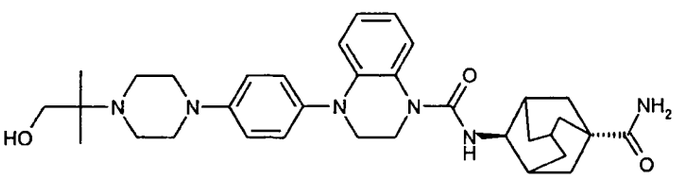
$M+H^+$=629

15.4 : trans-2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid

On place 0,15 g de *trans* 2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester. dans un ballon de 25 ml. On ajoute 2 ml de tetrahydrofurane et 1 ml d'éthanol. A 0°C, on additionne une solution de 0,031 g d'hydroxide de lithium dans 1 ml d'eau. Le mélange est agité pendant 24 heures à température ambiante puis est chauffé pendant 8 heures à 50°C. On évapore les solvants et on reprend à l'eau, puis on basifie au moyen d'une solution aqueuse 1N de soude. On acidie ensuite jusqu'à pH=1 au moyen d'une solution à 6% de SO_2 dans l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrées sur fritté et évaporées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (99/1/0,1 à 80/20). On obtient 0,01 g de *trans*-2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acide après trituration dans l'éther.

$M+H^+$ = 601 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 7,29 (m, 1H); 7,22-6,94 (m, 5H); 6,84 (m, 1H); 6,74-6,22 (m, 2H); 6,51 (m, 1H); 6 (m, 1H); 3,77 (m, 3H); 3,56-3,02 (m, 8H); 2,77 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,94-1,64 (m, 11H); 1,47 (m, 2H); 1,27 (m, 6H).

Exemple 16: trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°152)

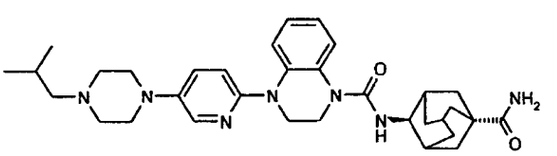


On place 0,19 g de l'intermédiaire 15.3 dans 3 ml de tetrahydrofurane, puis on ajoute à 0°C, 0,36 ml d'une solution 2N d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans le tetrahydrofurane. Le milieu réactionnel est mis sous agitation pendant 2 h à une température de 0-5°C. On ajoute ensuite à 0°C, 1,5 ml d'une solution à 10% d'hydrogénosulfate de potassium dans l'eau et on laisse le milieu sous agitation à la même température pendant 10 minutes. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont régroupées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate

de sodium et concentrée sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de solvant dichlorométhane/méthanol/ammoniaque de 99/1/0,1 à 95/5/0,5. On obtient 0,071 g de *trans*-4-{4-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide après trituration dans l'éther.

Point de fusion = 194-200°C ; $M+H^+$ = 587 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,02 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,10 (m, 2H); 7-6,82 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 6,05 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 4,26 (m, 1H); 3,79 (s, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 3,10 (m, 4H); 2,71 (m, 4H); 2,02-1,70 (m, 11H); 1,45 (m, 2H); 0,99 (s, 6H).

Exemple 17: trans 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°158)



17.1 : 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place l'intermédiaire 14.3, (0,4 g, 1,01 mmol) dans 5 mL de dichlorométhane. On ajoute l'isobutyraldehyde (0,090 mL, 1,01 mmol) et le triacétoxyborohydrure de sodium (0,279 g, 1,31 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante sous azote. Après hydrolyse et extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane variant de 0% à 5%. On obtient 0,39 g de 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$[M+H^+]$ = 452

17.2 : 1-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place le 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,39 g, 0,86 mmol) dans 1,7 mL de dichlorométhane puis on ajoute HCl 4N dans le dioxane (3,24 mL, 12,95 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante. Après hydrolyse avec une solution de soude

aqueuse 1N jusqu'à pH 10, on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane variant de 0% à 10%. On obtient 0,27 g de 1-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

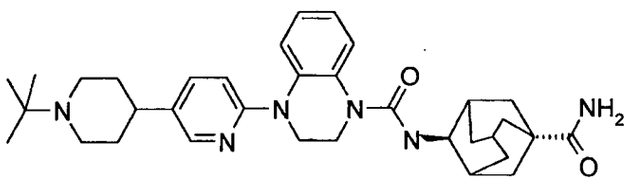
$[M+H^+] = 352$

17.3 : 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place la 1-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline (0,25 g, 0,71 mmol) dans 7 mL de dichlorométhane à 0°C sous azote. On ajoute la triéthylamine (0,2 mL, 1,43 mmol) puis le triphosgène (0,084 g, 0,28 mmol). Le milieu réactionnel est agité 3h à température ambiante. On ajouté alors 7,1 mL de DMF, la diisopropylamine (0,31 mL, 1,78 mmol), puis le chlorhydrate du 4-Amino-adamantane-1-carboxylic acid amide (0,164 g, 0,71 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 18h soous azote. Après hydrolyse sur 50 mL de glace, et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque dans du dichlorométhane variant de 100/0/0/0 à 7/2,5/0,5/0,5 (dichlorométhane/acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque). On obtient 0,236 g de 4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide trituré ensuite dans le diéthyléther. Les cristaux obtenus sont essorés et séchés.

$[M+H^+] = 572$; PF : 209 °C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,03 (d, J = 3 Hz, 1H) ; 7,45 (dd, J = 8 Hz and 1,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 8,9 Hz et 3 Hz, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,94 (m, J = 7,6 Hz et 1,5 Hz, 1H); 6,86 (m, J = 7,6 Hz et 1,5 Hz, 1H); 6,69 (m, 1H); 6,06 (d, J = 6 Hz, 1H); 3,79 (s, 4H); 3,74 (m, 1H); 3,13 (m, 4H); 2,49 (m, 4H); 2,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,91-1,71 (m, 10H); 1,45 (m, 2H); 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Exemple 18: trans 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°170)



18.1 : 4-[5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place le 4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2 g, 5,12 mmol), 25 mL de DME. On ajoute le bis(pinacolato)diboron (1,56 g, 6,15 mmol), l'acétate de potassium (1,51 g, 15,4 mmol) et le dichlorodiphenylphosphinoferrocene palladium (0,418 g, 0,51 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 2h. Après hydrolyse et addition d'acétate d'éthyle, le mélange est filtré sur célite®, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, puis lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle dans l'heptane variant de 10% à 30%. On obtient 1,75 g de 4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$[M+H^+] = 438$

18.2 : 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place le 4-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,3 g, 0,69 mmol), le methanesulfonic acid 1-tert-butyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl ester (0,22 g, 0, 75 mmol), le tetrakistriphenylphosphine palladium (0,04 g, 0,03 mmol), et une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 2N (1,03 mL, 2,06 mmol) dans 2,3 mL de DME. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 20 min au micro-onde Biotage® à 100°C. Après addition de 50 mL d'H_2O, extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 10%. On obtient 0,44 g de 4-(1'-tert-butyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$[M+H^+] = 448$

18.3 : 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place le 4-(1'-tert-butyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,44 g, 0,98 mmol) dans 60 mL de acétate d'éthyle dans une fiole pour appareil de Parr. On ajoute l'oxyde de platine (0,089 g, 0,39 mmol). Après agitation sous 32 psi d'H_2 pendant 4h, le catalyseur est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré à sec, puis agité à nouveau dans 60 mL d'acétate d'éthyle en présence de 90 mg d'oxyde platine sous 35 psi pendant 18h. L'opération est renouvelée pendant 5h puis 7h. Apès filtration du catalyseur et rinçage à l'acétate d'éthylen, le filtrat est concentré puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec une gradient de méthanol/ammoniaque dans du dichlorométhane variant de 100/0/0 à 9/1/0,1 (dichlorométhane /méthanol/ammoniaque). On obtient 0,166 g de 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$[M+H^+] = 451$

18.4 : 1-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place le 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,166 g, 0,37 mmol) dans 0,65 mL de dichlorométhane à 0°C puis on ajoute HCl 4N dans le dioxane (1,4mL, 5,59 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante. Après concentration à sec, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 20 mL d'H_2O puis on ajoute K_2CO_3 jusqu'à pH 10. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Puis la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. On obtient 0,12 g de 1-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

$[M+H^+] = 351$

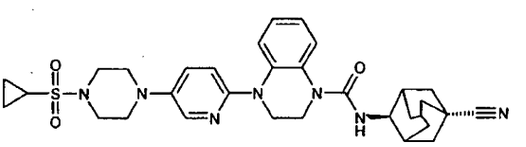
18.5 : 4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place le 1-(1'-tert-butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline (0,12 g, 0,35 mmol) dans 3,5 mL de dichorométhane à 0°C. On

ajoute la triéthylamine (0,10 mL, 0,7 mmol) puis le triphosgène (0,041 g, 0,14 mmol). Le milieu réactionnel est agité 3h à température ambiante. On ajouté alors 3,5 mL de DMF, la diisopropylethylamine (0,15 mL, 0,87 mmol), puis le chlorhydrate du 4-amino-adamantane-1-carboxylic acid amide (0,08 g, 0,35 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 18h sous azote. Après hydrolyse sur 40 mL d'H_2O, et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque dans du dichlorométhane variant de 100/0/0/0 à 7/2,5/0,5/0,5 (dichlorométhane/acétate d'éthyle/méthanol/ammoniaque). On obtient 0,09 g de 4-(1'-tert-butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide, trituré ensuite dans le diéthyléther. Les cristaux obtenus sont essorés et séchés.

$[M+H^+]$ = 571 ; PF : 228°C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,02-6,94 (m, 3H); 6,68 (sl, 1H); 6,10 (d, J = 6 Hz, 1H); 3,91 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,13 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 1,93-1,71 (m, 10H); 1,59 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 1,06 (s, 9H).

Exemple 19: *trans* 4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-cyano-adamantan-2-yl)-amide (composé n°165)



19.1 4-[5-(4-Cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place 10 g de 4-(5-Piperazin-1-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans un ballon de 500 ml. On ajoute 126 ml de dichlorométhane puis 4,23 ml de triéthylamine et enfin 2,7 ml de chlorocyclopropylsulfonyle. Le mélange réactionnel est agité 16 h à température ambiante puis, lavé à l'eau et une fois par une solution saturé en chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé sous pression réduite. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le dichlorométhane variant de 0% à 10%. On obtient On obtient 10,9 g de 4-[5-(4-

cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

$M+H^+ = 500,6$

19.2 4-[5-(4-Cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline

On place 10,3 g de 4-[5-(4-cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 204 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 1,5 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite, puis on ajoute une solution aqueuse saturée en hydrogenocarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. On obtient 7,96 g de 4-[5-(4-Cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline.

$M+H^+=400,5$

19.3 *trans* 4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,39 g de 4-[5-(4-cyclopropylsulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline dans 6,1 ml de dichlorométhane et 0,54 ml de triéthylamine. A 0°C, on ajoute ensuite 0,12 g de triphosgène. On agite 2h à température ambiante, puis on lave le milieu réactionnel avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on concentre sous vide. Le brut réactionnel est dilué par 8 mL de diméthylformamide, puis on ajoute 0,34 ml de triéthylamine ainsi que 0,25 g du chlorhydrate de *trans* 4-Amino-adamantane-1-carboxylic acide amide. On agite 16 h à température ambiante, puis on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois à l'eau, une fois avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient d'un mélange dichlorométhane/acétone/méthanol (88/10/2 à 70/25/5). On obtient 0,34 g de *trans* 4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide après trituration dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique.

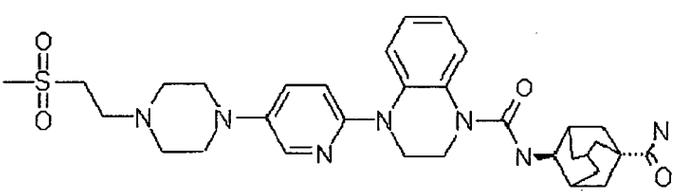
$M+H^+=620,8$

19.4 *trans* 4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-cyano-adamantan-2-yl)-amide

On place 0,1g de l'intermédiaire 19.3 dans 0,85 mL de dichlorométhane à 0°C. On ajoute 0,04 ml de triéthylamine puis 0,03 ml d'anhydride trifluoracétique. Le milieu réactionnel est agité 2h20 à 0°C. On hydrolyse le milieu réactionnel avec une solution saturée aqueuse d'hydrogénocarbonnate de sodium, puis on ajoute du dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane variant de 100/0 à 90/10 (dichlorométhane/méthanol). On obtient 0,045 g de *trans* 4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-cyano-adamantan-2-yl)-amide

$[M+H^+]$ = 602 ; PF : 188°C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ d ppm 8,07 (m, 1H); 7,47 (m, J = 8 Hz, 1H); 7,42 (m, J = 9,2 Hz, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,94 (m, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 3,87-3,74 (m, 5H); 3,41-3,16 (m, 8H); 2,67 (m, 1H); 2,13-1,94 (m, 8H); 1,90 (sl, 1H); 1,81 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,08-0,93 (m, 4H).

Exemple 20: *trans* 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide (composé n°178)



20.1 : 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

On place l'intermédiaire 14.3 (0,3 g, 0,76mmol) dans 7,5 mL de méthanol. On ajoute la méthylvinylsulfone (0,17 mL, 1,94 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante sous azote. Le milieu réactionnel est concentré à sec, puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane, variant de 1% à 10%. On obtient 0,38 g de 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

$[M+H^+]$ = 502

20.2 : 1-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline

On place le 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0,38 g, 0,76 mmol) dans 5 mL de dioxane, puis on ajoute HCl 4N dans le dioxane (2,84 mL, 11,36 mmol). Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante. On ajoute à nouveau HCl 4N dans le dioxane (2,84 mL, 11,36 mmol) et le milieu réactionnel est agité 18h supplémentaires à température ambiante. Après concentration à sec, le milieu réactionnel est dilué par 50 mL d'HCl 1N dans l'eau et extrait par 100 mL d'éther diéthylique. La phase organique est relavée par 50 mL d'HCl 1N dans l'eau. Les phases aqueuses sont combinées, basifiées par K_2CO_3 en poudre jusqu'à pH 10, extraites 3 fois par 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques résultantes sont combinées, lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. On obtient 0,3 g de 1-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline.

$[M+H^+] = 402$

20.3 : *trans* 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide

On place le 1-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline (0,3 g, 0,75 mmol) dans 5mL de dichlorométhane à 0°C. On ajoute la triéthylamine (0,21 mL, 1,50 mmol) puis le triphosgène (0,09 g, 0,3 mmol). Le milieu réactionnel est agité 30min sous azote à 0°C, puis 3 heures à température ambiante. On ajoute alors le chlorhydrate du 4-amino-adamantane-1-carboxylic acid amide (0,19 g, 0,82 mmol), la triéthylamine (0,26 mL, 1,89 mmol) et 5 mL de DMF. Le milieu réactionnel est agité 18h à température ambiante sous azote. Après hydrolyse avec 100 ml d'H_2O, le milieu est extrait 2 fois par 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont combinées, lavées 2 fois par 100 mL d'H_2O, puis par 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur $MgSO_4$ et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans du dichlorométhane variant de 1% à 10%. Après trituration dans l'éther diéthylique, filtration et séchage, on obtient 0,23 g de *trans* 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide.

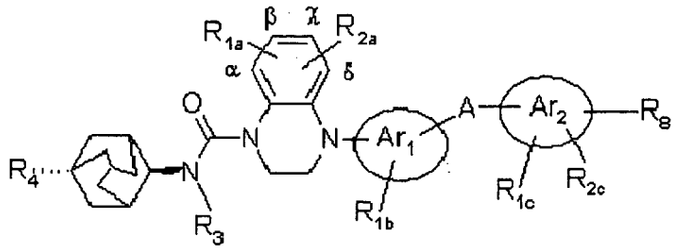
$[M+H^+] = 622$; Pf = 204°C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,05 (s,

1H); 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7-6,82 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 6,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 3,79 (s, 4H); 3,75 (sl, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,15 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 2.78 (broad triplet, J = 6 Hz, 2H); 2,61 (m, 4H); 2,03-1,70 (m, 11H); 1,45 (m, 2H).

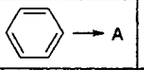
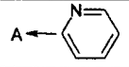
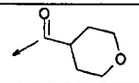
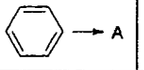
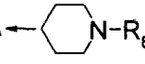
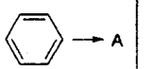
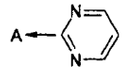
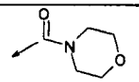
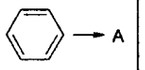
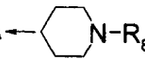
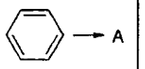
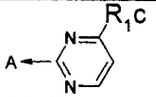
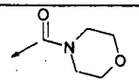
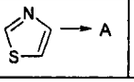
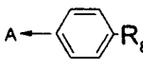
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention, répondant à la formule (I bis), dans laquelle R_{1b} et R_{2b} représentent des atomes d'hydrogène, et se présentant sous forme de bases libres (composés non salifiés), sauf pour le composé N°155 qui se présente sous forme d'un chlorhydrate équimolaire . Dans ce tableau :

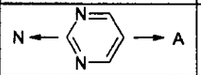
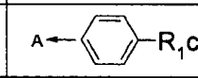
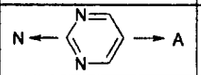
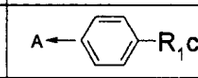
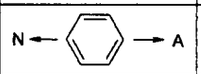
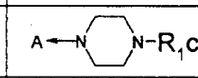
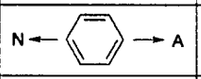
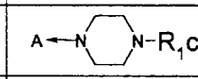
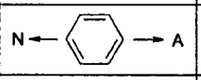
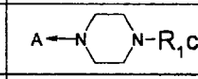
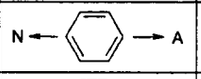
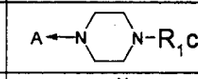
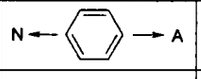
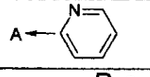
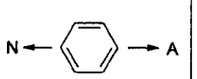
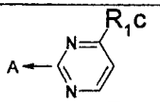
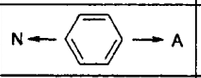
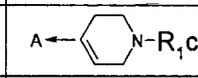
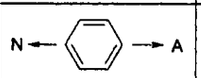
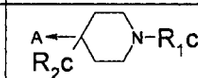
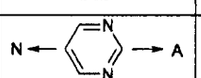
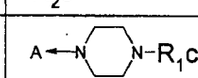
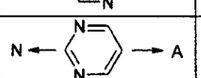
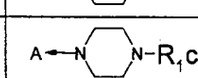
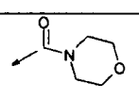
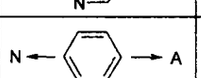
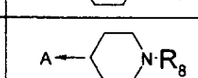
- dans la colonne « A », « - » représente une liaison simple ;
- Me représente un groupe méthyle ;
- Et représente un groupe éthyle ;
- iPr représente un groupe iso-propyle ;
- tBu représente un groupe tert-butyle ;
- Ph représente un groupe phényle ;
- PF représente le point de fusion du composé, exprimé en degrés Celsius ;
- $M+H^+$ représente la masse du composé, obtenue par LC-MS (Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy).

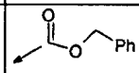
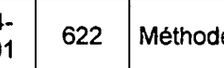
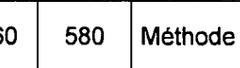
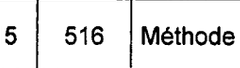
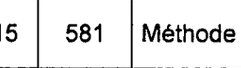
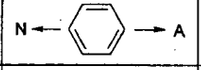
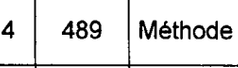
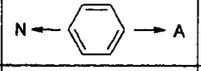
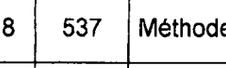
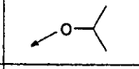
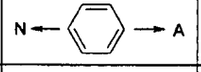
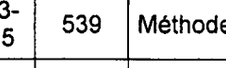
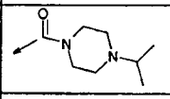
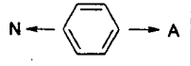
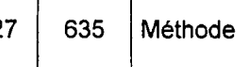
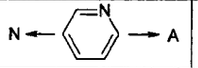
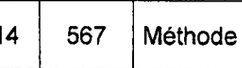
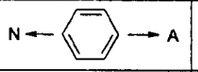
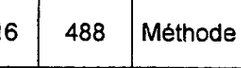
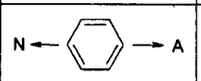
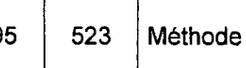
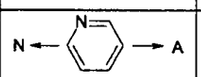
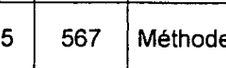
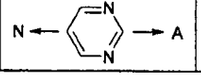
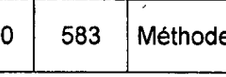
Tableau



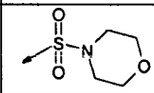
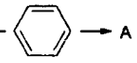
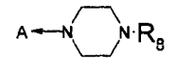
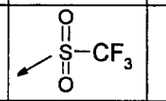
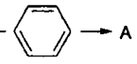
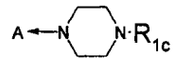
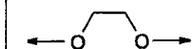
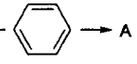
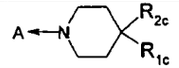
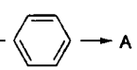
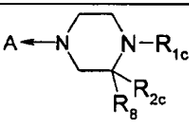
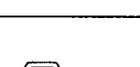
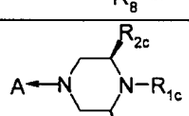
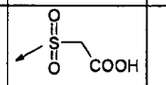
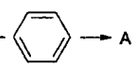
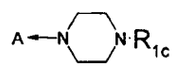
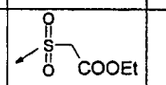
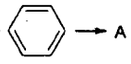
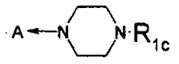
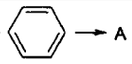
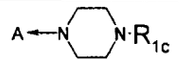
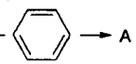
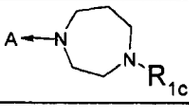
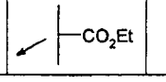
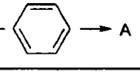
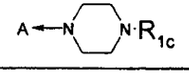
(I bis)

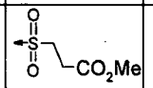
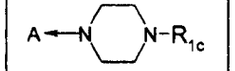
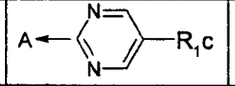
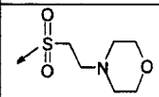
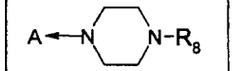
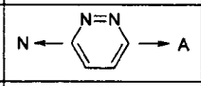
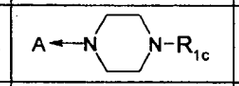
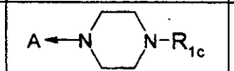
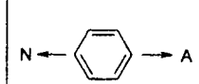
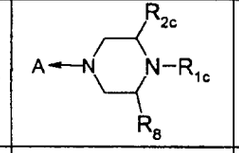
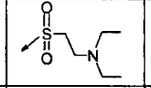
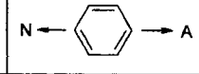
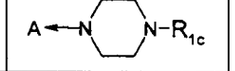
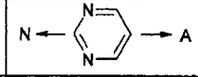
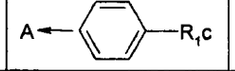
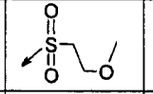
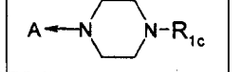
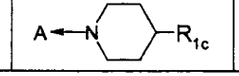
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
1	-	H	H	H	H	H	H	H	H			73-82	465	Méthode 1
2	-O-	H	H	H	H	H	H	H				110	599	Méthode 1
3	-O-CH_2-	H	H	H	H	H	H	H	H			123-125	496	Méthode 1
4	-	H	H	H	H	H	H	H				110	584	Méthode 1
5	-O-	H	H	H	-OMe	H	H	H	H			72	512	Méthode 1
6	-	H	H	H	H	H	H	H				163-169	584	Méthode 1

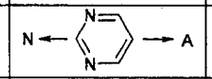
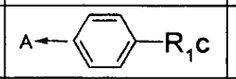
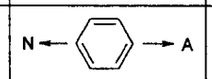
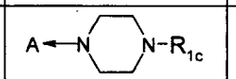
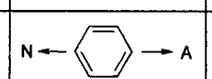
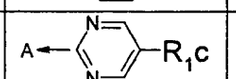
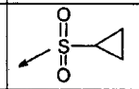
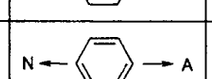
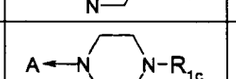
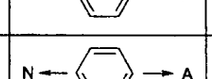
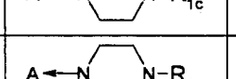
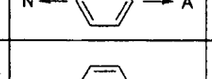
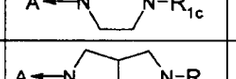
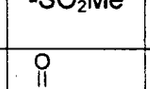
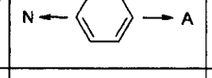
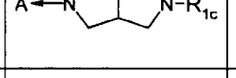
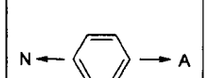
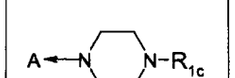
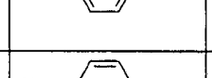
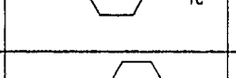
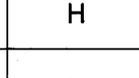
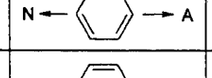
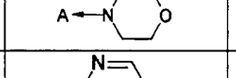
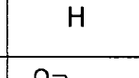
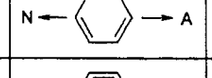
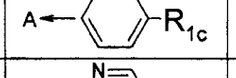
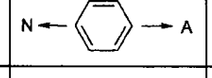
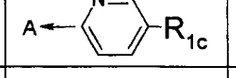
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	M+H$^+$	Synthèse
7	-	H	H	H	-OMe	H	H	H	H			140-144	496	Méthode 1
8	-	H	H	H	-OMe	H	H	-OH	H			>200	512	Méthode 1
9	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			160	566	Méthode 1
10	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-CO_2Me	H			191-194	608	Méthode 1
11	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-CO_2H	H			194-198	594	Méthode 3
12	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-$CONH_2$	H			247-250	593	Méthode 3
13	O	H	H	H	H	H	H	-OH	H			204	497	Méthode 1
14	O	H	H	H	-CF_3	H	H	-OH	H			197	566	Méthode 1
15	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			103	563	Méthode 1
16	-	H	H	H	-SO_2Me	-OH	H	-OH	H			160	581	Méthode 4
17	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			150-153	568	Méthode 1
18	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			214	568	Méthode 1
19	-	H	H	H	H	H	H	-OH				105	600	Méthode 1

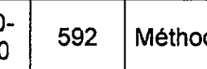
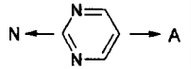
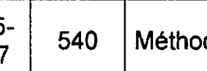
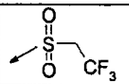
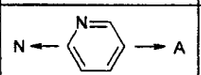
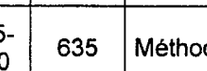
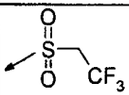
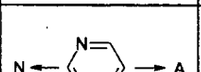
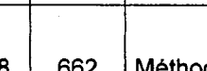
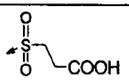
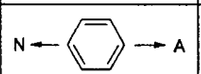
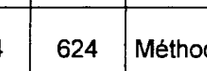
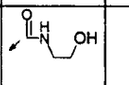
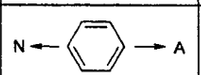
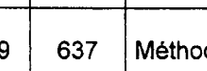
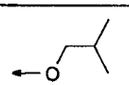
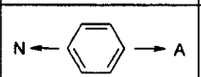
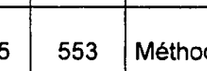
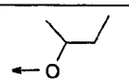
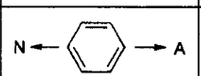
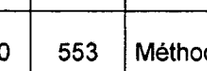
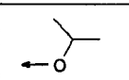
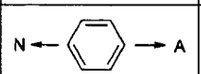
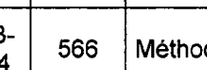
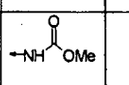
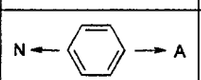
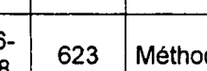
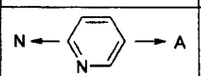
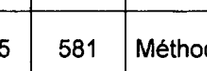
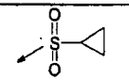
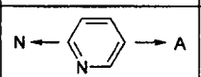
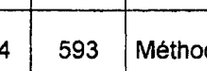
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
20	-	H	H	H		H	H	-OH	H			94-101	622	Méthode 1
21	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CH_2OH$	H			160	580	Méthode 5
22	O	H	H	H	F	H	H	-OH	H			215	516	Méthode 1
23	O	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			115	581	Méthode 1
24	-	H	H	H	H	H	H	-OH	H			214	489	Méthode 1
25	-	H	H	H	H	H	H	-OH	H			218	537	Méthode 1
26	-	H	H	H		H	H	-OH	H			113-115	539	Méthode 1
27	-	H	H	H	H	H	H	-OH				127	635	Méthode 1
28	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			114	567	Méthode 1
29	-	H	H	H	H	H	H	-OH	H			116	488	Méthode 1
30	-	H	H	H	F	F	H	-OH	H			95	523	Méthode 1
31	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			125	567	Méthode 1
32	O	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			120	583	Méthode 1

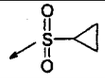
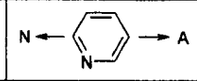
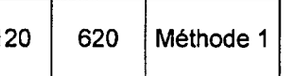
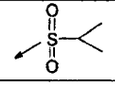
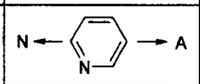
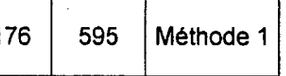
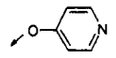
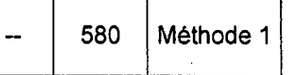
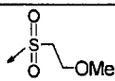
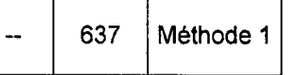
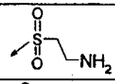
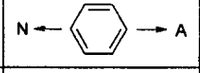
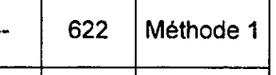
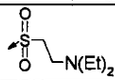
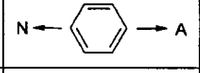
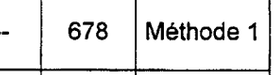
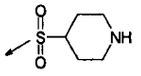
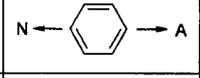
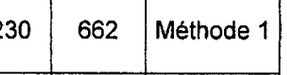
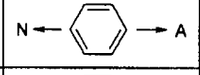
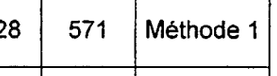
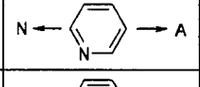
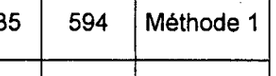
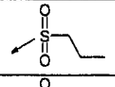
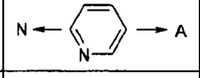
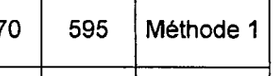
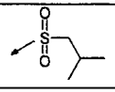
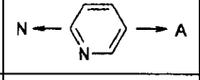
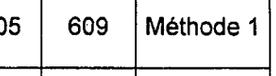
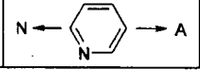
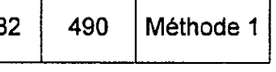
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
33	-	H	H	H		H	H	-OH	H			197	540	Méthode 1
34	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	-OH	H			138-160	580	Méthode 6
35	-	H	H	H	$-SO_2-CH_2-CF_3$	H	H	-OH	H			129-135	634	Méthode 6
36	-	H	H	H	$-SO_2-iPr$	H	H	-OH	H			180-183	594	Méthode 6
37	-	H	H	H	H	H	H	-OH				118-126	769	Méthode 6
38	-	H	H	H	H	H	H	-OH				-	635	Méthode 6
39	-	H	H	H		H	H	-OH	H			134-139	592	Méthode 6
40	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	F	H			165-200	568	Méthode 7
41	-	H	H	H		H	H	-OH	H			175-178	606	Méthode 6
42	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	594	Méthode 6
43	-	H	H	H		H	H	-OH	H			110-114	608	Méthode 6

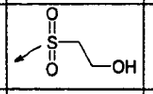
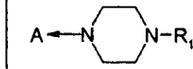
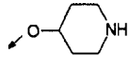
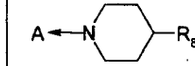
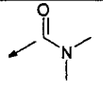
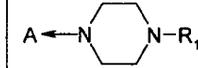
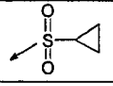
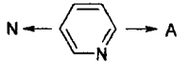
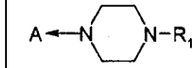
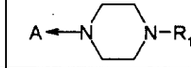
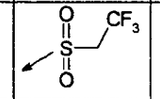
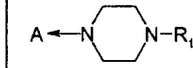
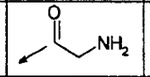
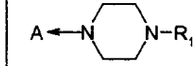
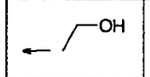
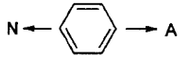
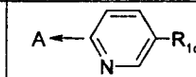
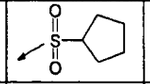
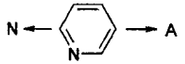
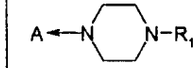
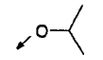
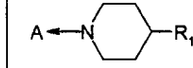
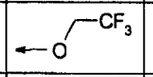
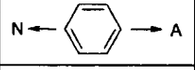
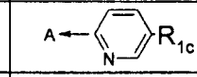
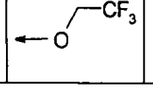
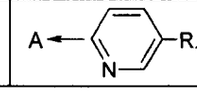
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
44	-	H	H	H	H	H	H	-OH				118-122	637	Méthode 6
45	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	620	Méthode 6
46	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	545	Méthode 1
47	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	-OH	Me			120	594	Méthode 1
48	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	-OH	Me			110	594	Méthode 1
49	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	610	Méthode 8
50	-	H	H	H		H	H	-OH	H			82	638	Méthode 6
51	-	H	H	H	-OH	H	H	-OH	H			131	503	Méthode 9
52	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			185	580	Méthode 1
53	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	602	Méthode 6

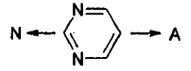
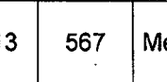
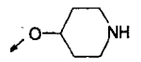
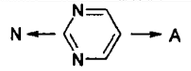
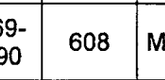
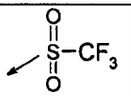
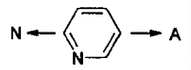
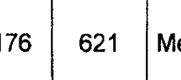
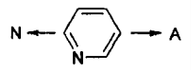
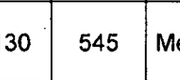
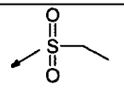
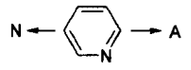
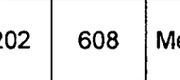
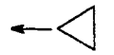
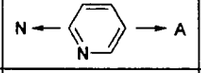
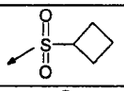
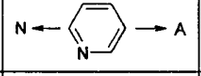
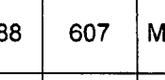
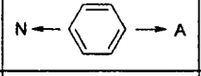
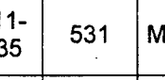
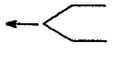
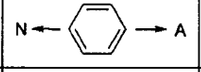
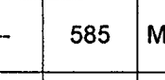
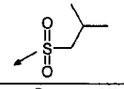
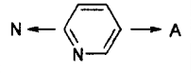
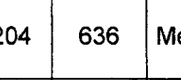
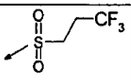
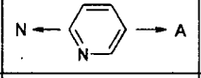
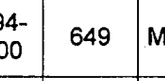
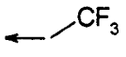
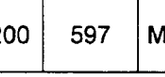
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
54	-	H	H	H		H	H	-OH	H				638	Méthode 6
55	-	H	H	H	-OMe	H	H	-OH	H			118	512	Méthode 1
56	-	H	H	H	H	H	H	-OH				-	665	Méthode 1
57	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			145	568	Méthode 1
58	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	Me	-OH	H			160	580	Méthode 1
59	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	-OH	Me			135	594	Méthode 1
60	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	651	Méthode 1
61	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			144-153	592	Méthode 1
62	-	H	H	H	-OMe	H	H	$-CONH_2$	H			196-197	539	Méthode 1
63	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	610	Méthode 1
64	-	H	H	H	-OiPr	H	H	-OH	H			98	545	Méthode 1

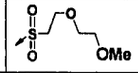
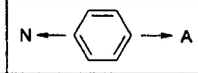
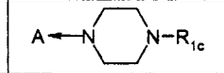
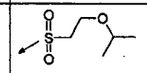
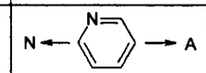
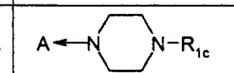
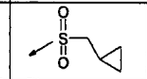
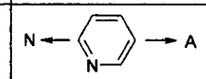
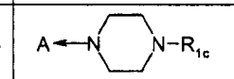
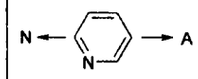
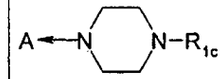
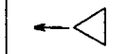
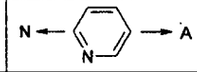
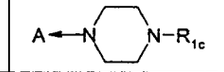
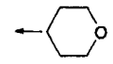
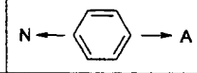
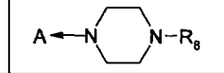
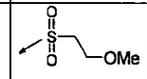
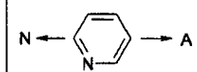
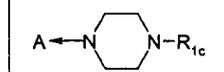
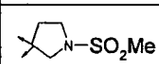
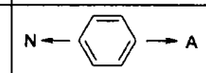
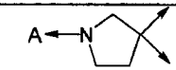
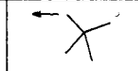
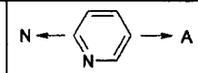
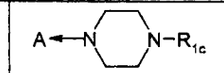
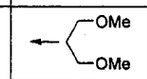
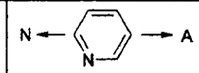
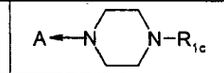
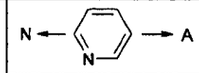
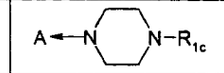
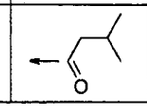
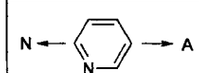
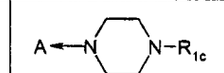
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	M+H$^+$	Synthèse
65	-	H	H	H	-OH	H	H	-OH	H			220	498	Méthode 1
66	-	H	H	H	-H	H	H	-OH	H			179-180	515	Méthode 1
67	-O-	H	H	H	-Br	H	H	H	H			199-200	576	Méthode 1
68	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$	H			143	619	Méthode 1
69	-	χ-Cl	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			-	660	Méthode 1
70	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-OH	H			155	592	Méthode 1
71	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	595	Méthode 1
72	-	H	H	H	H	H	H	-$CONH_2$	H			230	516	Méthode 1
73	-	H	H	H	H	H	H	H				139	580	Méthode 1
74	-	H	H	H		H	H	H	H			188	540	Méthode 1
75	-	H	H	H		H	H	-OH	H			-	596	Méthode 10
76	-	H	H	H	-SO_2Me	H	H	-$CONH_2$	H			150-170	619	Méthode 1

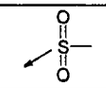
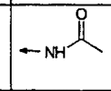
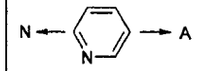
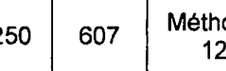
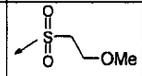
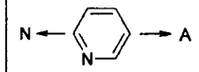
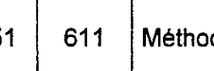
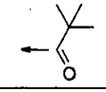
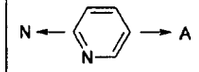
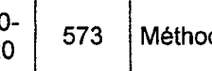
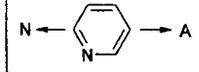
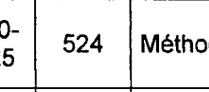
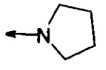
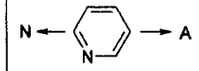
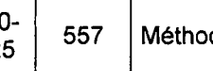
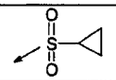
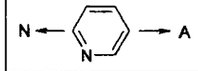
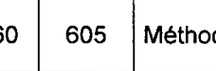
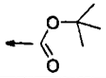
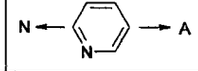
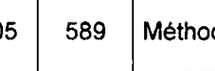
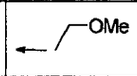
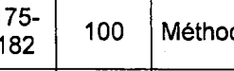
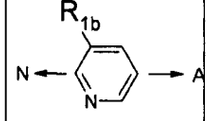
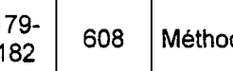
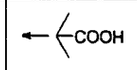
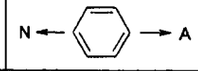
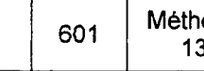
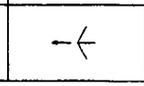
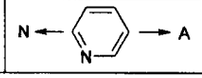
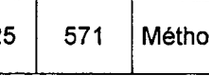
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	M+H$^+$	Synthèse
77	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	-OH	H			140-160	592	Méthode 1
78	-	H	H	H	-OiPr	H	H	H	H			215-217	540	Méthode 1
79	-	H	H	H		H	H	-OH	H			205-220	635	Méthode 1
80	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			158	662	Méthode 1
81	-	H	H	H		H	H	-OH	H			94	624	Méthode 8
82	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H		H			139	637	Méthode 3
83	-	H	H	H		H	H	-OH	H			115	553	Méthode 1
84	-	H	H	H		H	H	-OH	H			110	553	Méthode 1
85	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			193-194	566	Méthode 1
86	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H		H			256-258	623	Méthode 1
87	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	-OH	H			105	581	Méthode 1
88	-	H	H	H		H	H	-OH	H			194	593	Méthode 1

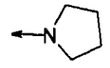
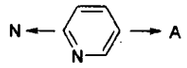
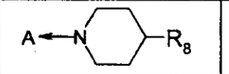
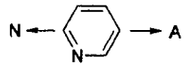
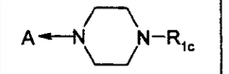
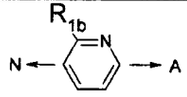
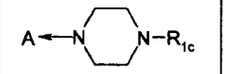
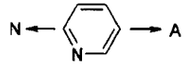
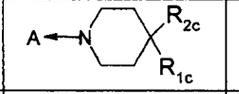
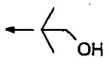
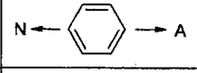
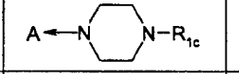
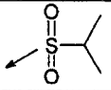
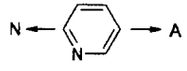
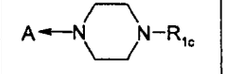
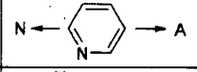
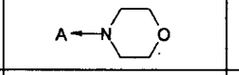
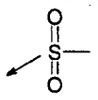
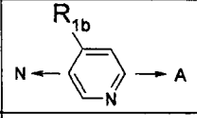
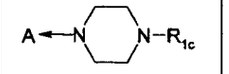
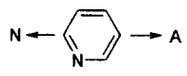
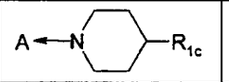
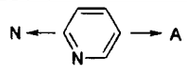
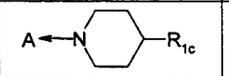
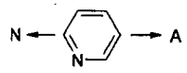
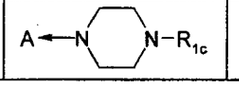
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	M+H$^+$	Synthèse
89	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			120	620	Méthode 1
90	-	H	H	H		H	H	-OH	H			176	595	Méthode 1
91	-	H	H	H	H	H	H	-OH				--	580	Méthode 1
92	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	637	Méthode 1
93	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	622	Méthode 1
94	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	678	Méthode 1
95	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				230	662	Méthode 1
96	-	H	H	H	-tBu	H	H	$-CONH_2$	H			228	571	Méthode 1
97	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CONH_2$	H			235	594	Méthode 1
98	-	H	H	H		H	H	-OH	H			170	595	Méthode 1
99	-	H	H	H		H	H	-OH	H			205	609	Méthode 1
100	-	H	H	H	H	H	H	-OH	H			182	490	Méthode 1

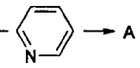
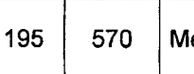
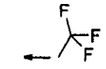
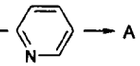
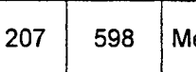
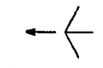
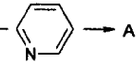
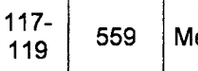
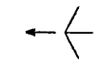
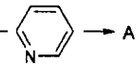
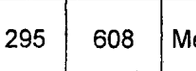
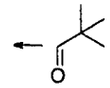
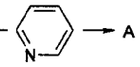
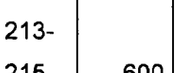
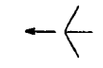
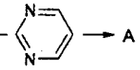
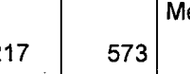
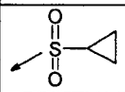
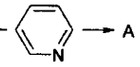
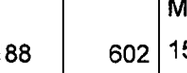
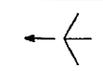
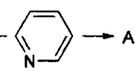
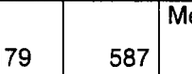
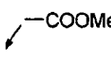
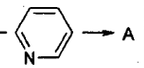
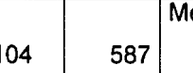
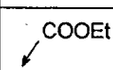
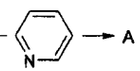
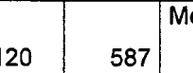
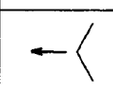
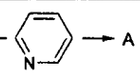
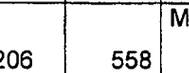
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
101	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	623	Méthode 1
102	-	H	H	H	H	H	H	-OH				--	586	Méthode 11
103	-	H	H	H		H	H	-OH	H			86	559	Méthode 6
104	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			152-155	620	Méthode 1
105	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	$-CONH_2$	H			162-171	607	Méthode 1
106	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			145-153	661	Méthode 1
107	-	H	H	H		H	H	-OH	H			190-203	572	Méthode 6
108	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	538	Méthode 1
109	-	H	H	H		H	H	-OH	H			185	620	Méthode 1
110	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			201	572	Méthode 1
111	-	H	H	H		H	H	-OH	H			148	579	Méthode 1
112	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	606	Méthode 1

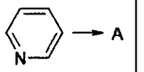
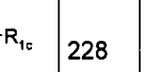
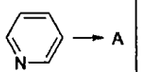
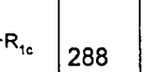
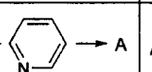
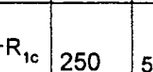
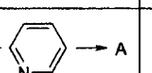
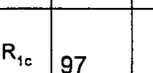
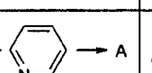
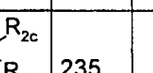
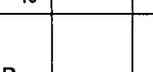
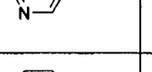
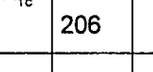
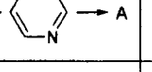
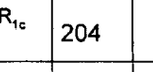
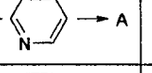
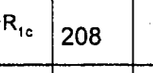
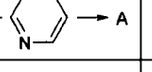
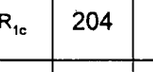
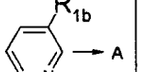
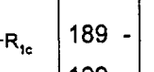
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
113	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			213	567	Méthode 1
114	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				169-190	608	Méthode 1
115	-	H	H	H		H	H	-OH	H			176	621	Méthode 1
116	-	H	H	H	tBu	H	H	-OH	H			130	545	Méthode 1
117	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			202	608	Méthode 1
118	-	H	H	H		H	H	-OH	H			161	529	Méthode 1
119	-	H	H	H		H	H	-OH	H			188	607	Méthode 1
120	-	H	H	H		H	H	-OH	H			111-135	531	Méthode 1
121	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	585	Méthode 6
122	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			204	636	Méthode 1
123	-	H	H	H		H	H	-OH	H			194-200	649	Méthode 1
124	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			>200	597	Méthode 6

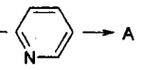
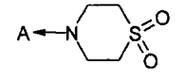
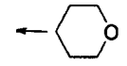
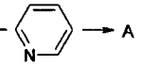
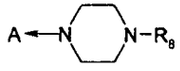
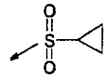
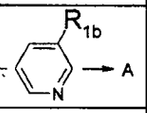
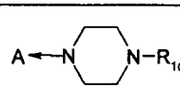
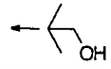
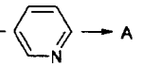
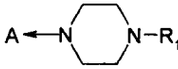
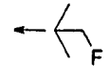
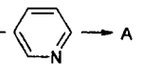
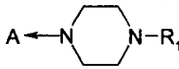
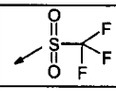
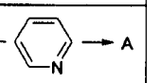
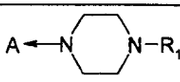
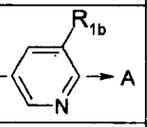
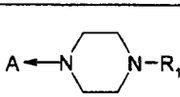
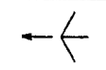
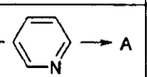
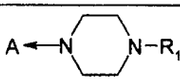
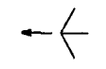
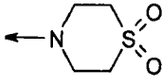
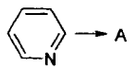
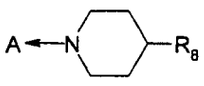
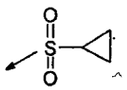
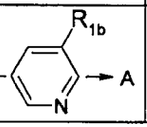
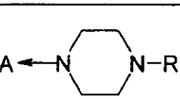
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
125	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	681	Méthode 1
126	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			173	666	Méthode 1
127	-	H	H	H		H	H	-OH	H			197	606	Méthode 1
128	-	H	H	H	tBu	H	H	$-CONH_2$	H			189-192	572	Méthode 1
129	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			190-197	556	Méthode 1
130	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				--	589	Méthode 6
131	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			135	638	Méthode 1
132	-	H	H	H	H	H	H	-OH				127	606	Méthode 1
133	-	H	H	H		H	H	-OH	H			--	559	Méthode 1
134	-	H	H	H		H	H	-OH	H			--	591	Méthode 1
135	-	H	H	H		H	H	-OH	H			152	561	Méthode 1
136	-	H	H	H		H	H	-OH	H			155-160	573	Méthode 1

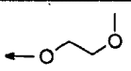
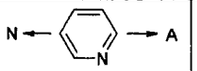
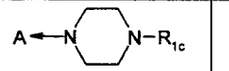
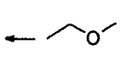
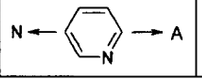
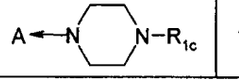
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
137	-	H	H	H		H	H		H			250	607	Méthode 12
138	-	H	H	H		H	H	-OH	H			151	611	Méthode 1
139	-	H	H	H		H	H	-OH	H			100-120	573	Méthode 1
140	-	H	H	H	F	F	H	-OH	H			100-125	524	Méthode 1
141	-	H	H	H	H	H	H	-OH				100-125	557	Méthode 1
142	-	H	H	H		H	H	-OH	H			160	605	Méthode 1
143	-	H	H	H		H	H	-OH	H			105	589	Méthode 6
144	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			175-182	100	Méthode 1
145	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			179-182	608	Méthode 1
146	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	601	Méthode 13
147	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			225	571	Méthode 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
148	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				219°	584	Méthode 1
149	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			175°	608	Méthode 1
150	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			150 - 152	608	Méthode 1
151	-	H	H	H	F	F	H	$-CONH_2$	H			222	551	Méthode 1
152	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			194-200	587	Méthode 14
153	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			195	622	Méthode 1
154	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$	H			215	517	Méthode 1
155	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			--	608	Méthode 1
156	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			220	583	Méthode 1
157	-	H	H	H		H	H	-OH	H			135	544	Méthode 1
158	-	H	H	H		H	H	-OH	H			209	572	Méthode 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
159	-	H	H	H		H	H	-OH	H			195	570	Méthode 1
160	-	H	H	H		H	H	-OH	H			207	598	Méthode 1
161	-	H	H	H		H	H	CH_2OH	H			117-119	559	Méthode 5
162	-	β–F		H		H	H	$-CONH_2$	H			295	608	Méthode 1
163	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			213-215	600	Méthode 2
164	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			217	573	Méthode 1
165	-	H	H	H		H	H	-CN	H			188	602	Méthode 15
166	O	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			179	587	Méthode 1
167	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			104	587	Méthode 1
168	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			120	587	Méthode 1
169	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	558	Méthode 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
170	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			228	571	Méthode 1
171	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			288	573	Méthode 14
172	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			250	559	Méthode14
173	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			97	630	Méthode 1
174	-	H	H	H	Me	Me	H	$-CONH_2$	H			235	543	Méthode 1
175	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	606	Méthode 1
176	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			204	630	Méthode 1
177	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			208	612	Méthode 1
178	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			204	622	Méthode 1
179	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			189 - 199	586	Méthode 1
180	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			207	586	Méthode 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
181	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$	H			118-160	565	Méthode 1
182	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				220	600	Méthode 1
183	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			152-154	634	Méthode 1
184	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			170-180	588	Méthode 14
185	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			197	590	Méthode 1
186	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			160	648	Méthode 1
187	-	H	H	F		H	H	$-CONH_2$	H			210-212	590	Méthode 1
188	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			252-255	573	Méthode 3
189	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$				160-200	648	Méthode 1
190	-	H	H	F		H	H	$-CONH_2$	H			148	637	Méthode 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Synthèse
191	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			159	589	Méthode 1
192	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			190	574	Méthode 1

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme 11beta-HSD1, qui intervient dans le métabolisme des lipides et le métabolisme du glucose.

Ces essais ont consisté à mesurer l'activité inhibitrice *in vitro* des composés de l'invention sur l'enzyme 11beta-HSD1 grâce à un test SPA (Scintillation Proximity Assay) en format 384 puits, La protéine 11beta-HSD1 recombinante a été produite en levure *S,cerevisiae*, La réaction a été réalisée en incubant l'enzyme en présence de ^{3}H-cortisone et de NADPH, en absence ou en présence de concentration croissante d'inhibiteur, Des billes SPA couplées à un anticorps anti-souris, préincubées avec un anticorps anti-cortisol, ont permis de mesurer la quantité de cortisol formé au cours de la réaction.

L'activité inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme 11beta-HSD1 est donnée par la concentration qui inhibe 50% de l'activité de 11beta-HSD1 (CI_{50}).

Les CI_{50} des composés selon l'invention sont inférieures à 1 µM, Par exemple, les CI_{50} des composés n° 3, 6, 9, 14, 15, 16, 27, 30, 31, 85, 89, 95, 96, 118, 119, 125, 128, 132 et 137 sont respectivement de 0,405 ; 0,624 ; 0,052 ; 0,028 ; 0,049 ; 0,028 ; 0,017 ; 0,094 ; 0,023 ; 0,007 ; 0,004 ; 0,008 ; 0,019 ; 0,008 ; 0,007, 0,007 ; 0,004 ; 0,187 et 0,130 µM.

Afin d'évaluer les propriétés pharmaco-dynamiques d'inhibiteurs de 11-beta HSD1, un test ex vivo permettant de mesurer l'activité de cette enzyme dans des tissus animaux intacts, a été utilisé.Le composé à évaluer est administré oralement à des souris C57bl/6J à la dose de 10 mg/kg. 16h après le traitement, les animaux sont euthanasiés par dislocation cervicale. 50 mg de foie et 200 mg de tissu adipeux sous-cutané sont prélevés sur chaque animal et placés sur de la glace en plaque 24 puits, dans 500 µl de PBS contenant 2 mM d'EDTA et des inhibiteurs de protéases. Les tissus sont ensuite coupés au ciseau en morceaux d'environ 3 mm^3, puis pré-incubés à 37 °C pendant 10 minutes. Il est ensuite ajouté par puits, 500 µL de PBS additionné de 2 mM d'EDTA, d'inhibiteurs de protéases, et de 1,5 µCi de H^{3}-Cortisone (à 50Ci/mmol). Les tissus sont ainsi incubés à 37°C sous agitation douce en présence de substrat radiomarqué pendant 15 minutes dans le cas des foies, ou 2h dans le cas des tissus adipeux. La réaction enzymatique est arrêtée par ajout de 500 µL de méthanol/HCl 1N (1 :1). Le surnageant de réaction est collecté et congelé sur carboglace, puis centrifugé (20 minutes à 20000 g) après décongélation afin d'éliminer le maximum de débris cellulaires. Les échantillons sont filtrés (sur filtres Acroprep 24

type GHP0.2µm) avant analyse sur chaine HPLC (Alliance 2695 de Waters), couplée à un détecteur de radioactivité (Radioamatic 625TR de perkin Elmer). L'analyse est réalisée sur 100 µl d'échantillon injecté sur colonne C18 (4,6x75 ; 3,5 µm SUNFIRE de Waters), puis élué par un solvant isocratique composé de H_2O/acide trifluoroacétique/méthanol (44,95/0,05/55), pendant 8 minutes au débit de 1 ml/minute. Les temps de rétention des pics cortisone et cortisol sont respectivement de 3,5 et 4,5 minutes dans ces conditions. Le logiciel Empower Pro2 développé par Waters a été utilisé pour l'analyse des chromatogrammes. Les pics de traceur radiomarqué sont convertis en « pmol de cortisol formé/ µg de tissu » pour calculer l'inhibition de la conversion de la cortisone en cortisol par la 11-beta HSD1.

Par exemple, les composés 92 et 99 présentent dans les tissus cibles les taux d'inhibition suivants :

ex-vivo 16h inhib.	Foie	Gras sous cutané
Composé n°99	85%	80%
Composé n°92	85%	60%

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice de l'enzyme 11beta-HSD1. Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de l'enzyme 11beta-HSD1.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention de l'obésité, des diabètes, des troubles de la microcirculation, de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique, du syndrome de Cushing, de l'hypertension, de l'athérosclérose, de la cognition et de la démence, des glaucomes, de l'ostéoporose, de la lipodystrophie, de l'hypertrophie cardiaque, de l'insuffisance cardiaque, de maladies hépatiques, de certaines maladies infectieuses en augmentant l'efficacité du système immunitaire ou encore pour favoriser la cicatrisation de plaies.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention, Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants, Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

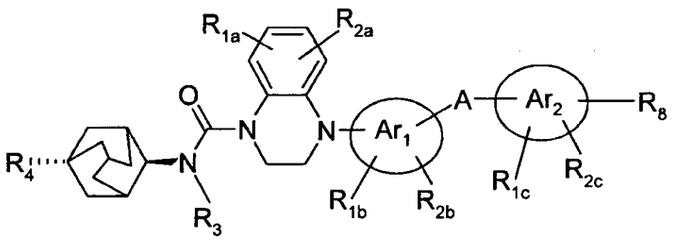
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscaramellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -O-CH_2-,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe phényle, un groupe hétéroaryle ou un groupe hétérocycloalkyle,
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, -OR_5 (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, alcoxy-alcoxy, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -CO-halogénoalkyle, -$COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -O-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyle-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$, -alkyl-$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O- ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alkyle ou -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alkyl-OR_5 ;
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2-$(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis

parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$,

à l'état de base ou d'acide ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que A représente une liaison.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que Ar_1 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ou thiazolyle.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que Ar_2 représente un groupe phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane, morpholinyle, thiomorpholinyle, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ou 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_{1a}, R_{2a}, R_{1b} et R_{2b}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle ou alcoxy.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_{1c} et R_{2c}, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène.

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, hydroxy, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$ ou -$CONH_2$.

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe

alkyle ou un groupe de formule –B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe –CO- ou $–SO_2-(CH2)_n-$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par un groupe alkyle, $-SO_2$-alkyle ou $–COOR_5$.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,
- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,
- Ar_2 représente un groupe phényle,
- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyle-OR_5, $-SO_2$-alkyle-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,
- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, ou $-CO-NR_6-alkyl-OR_5$,
- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$,

à l'état de base ou d'acide ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,

- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe hétéroaryle,

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, $-COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyle, $-SO_2$-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-cycloalkyle, $-SO_2$-alkyl-OR_5, $-SO_2$-alkyl-$COOR_5$, $-SO_2$-alkyl-NR_6R_7, $-SO_2$-halogénoalkyle, -alkyl-SO_2-alkyle, $-SO_2$-alkyl-alcoxy-alcoxy, $-CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, $-OR_5$, hydroxy-alkyle, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$ ou -CO-NR_6-alkyl-OR_5,

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou $-SO_2-(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, $-SO_2$-alkyles et $-COOR_5$,

à l'état de base ou d'acide ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

12. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- A représente une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe $-O-CH_2-$,

- Ar_1 représente un groupe phényle ou hétéroaryle,

- Ar_2 représente un groupe hétérocycloalkyle (tel qu'un groupe pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane, morpholinyle, thiomorpholinyle, octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine ou 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane,),

- $R_{1a,b,c}$ et $R_{2a,b,c}$, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, -alkyl-cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, $-OR_5$ (hydroxy ou

alcoxy), hydroxy-alkyle, alcoxy-alkyle, halogénoalkyle, -O-halogénoalkyle, oxo, -CO-alkyle, -CO-alkyle-NR_6R_7, -$COOR_5$, alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyle, -SO_2-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-cycloalkyle, -SO_2-alkyl-OR_5, -SO_2-alkyl-$COOR_5$, -SO_2-alkyl-NR_6R_7, -SO_2-halogénoalkyle, alkyl-SO_2-alkyle, -SO_2-alkyl-alcoxy-alcoxy, -$CONR_6R_7$ ou -O-alkyl-NR_6R_7, ou encore R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} sont liés respectivement à R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} et à l'atome de carbone qui les porte et représentent –O-alkyl-O-,

- R_3 représente un atome d'hydrogène ou un alkyle,

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, -OR_5, hydroxy-alkyle, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, ou -CO-NR6-alkyl-OR5,

- R_5, R_6 et R_7, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe –alkyl-phényle, et

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe de formule -B-Het, où B peut être absent ou représenter une liaison, un atome d'oxygène ou un groupe -CO- ou -SO_2-$(CH_2)_n$ avec n égal à 0, 1 ou 2 et où Het représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle ou pyridinyle, ledit groupe Het étant éventuellement substitué par 1 à 3 groupes choisis parmi les groupes alkyles, -SO_2-alkyles et -$COOR_5$,

à l'état de base ou d'acide ou de sel d'addition à un acide ou à une base.

13. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

. 4-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[4-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[1-(morpholine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[4-(4-methoxy-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-{4-[4-(morpholine-4-carbonyl)-phenyl]-thiazol-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid adamantan-2-ylamide,

. 4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid

adamantan-2-ylamide,

. 4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. ester methylique de l'acide 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylique,

. acide 4-({4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantane-1-carboxylique,

. 4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

. trans-4-[4-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1-Methanesulfonyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(4-Hydroxy-1-methanesulfonyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[2-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[1-(Morpholine-4-carbonyl)-piperidin-4-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(5-Fluoro-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-[4-(1,1-Dioxo-1lambda6-thiomorpholin-4-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(4-Isopropyl-piperazine-1-carbonyl)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[2-(1-Methanesulfonyl-piperidin-4-yloxy)-pyrimidin-5-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (4-hydroxy-adamantan-1-yl)-amide,
.trans-4-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester,
.trans-4-{4-[4-(Piperidine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-fluoro-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclobutanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-

1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Butane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Morpholine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-((3R,5S)-4-Methanesulfonyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans- (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid,
.trans- (4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-acetic acid ethyl ester,
.trans-4-[4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-2-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester,
.trans-3-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-propionic acid methyl ester,
.trans-4-[4-(5-Methoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Morpholin-4-yl-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridazin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-methyl-amide,

.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Diethylamino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(3-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Isopropoxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Hydroxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-Piperazin-1-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Bromo-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-6-Chloro-4-[4-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Methanesulfonyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Amino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-Morpholin-4-yl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(Piperidin-4-yloxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2-Amino-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-

quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(8-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(8-Methanesulfonyl-3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-3-(4-{4-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazine-1-sulfonyl)-propionic acid,
.trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid [5-(2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-adamantan-2-yl]-amide,
.trans-4-[4-(5-Isobutoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-sec-Butoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans- [4-({4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carbonyl}-amino)-adamantan-1-yl]-carbamic acid methyl ester,
.trans-4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

.trans-4-{4-[4-(2-Amino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Diethylamino-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Piperidine-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(Propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methyl-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(5-Morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Piperidin-4-yloxy)-piperidin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Dimethylcarbamoyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2-Amino-acetyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(5-Hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopentanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[4-(4-Isopropoxy-piperidin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-

carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[5-(2,2,2-Trifluoro-ethoxy)-pyridin-2-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Isopropoxy-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-pyrimidin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[6-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclobutanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methyl-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(3,3,3-Trifluoro-propane-1-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-(4-{4-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethanesulfonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Isopropoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.4-[5-(4-Cyclopropylmethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,

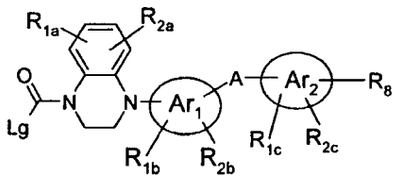
.trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-[5-(4-Cyclopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{4-[4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
.trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(7-Methanesulfonyl-2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-1-methoxymethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3-Methoxy-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3-Methyl-butyryl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[4-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-acetylamino-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Methoxy-ethanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(5-Cyclopropanesulfonyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{6-[4-(5-Hydroxy-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-pyridin-3-yl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester,
trans-4-{4-[4-(2-Methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-

quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-2-(4-{4-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-phenyl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid,
trans-4-(4-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Ethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-6-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4,4-Difluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{4-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(5-Morpholin-4-yl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-yl)-4-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-Trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(4-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxy-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Isobutyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropylmethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-hydroxymethyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-6,7-difluoro-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,

trans-4-{5-[4-(2,2-Dimethyl-propionyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-tert-Butyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-cyano-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(1-tert-Butyl-piperidin-4-yloxy)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
Trans-{6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-yl}-acetic acid methyl ester,
trans-6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-carboxylic acid ethyl ester,
trans-4-[5-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-(1'-tert-Butyl-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-[3,4']bipyridinyl-6-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-{6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-yl}-acetic acid,
trans-6'-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-4-carboxylic acid,
trans-2-(4-{6-[4-(5-Carbamoyl-adamantan-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-pyridin-3-yl}-piperazin-1-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester,
trans-4-(4,4-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2,2-Difluoro-cyclopropylmethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Difluoro-methanesulfonyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(3,3,3-Trifluoro-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide, *trans* 4-{5-[4-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(1-Ethyl-propyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(1,1-Dioxo-1lambda6-thiomorpholin-4-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-

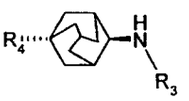
quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Cyclopropanesulfonyl-piperazin-1-yl)-3-methyl-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-{5-[4-(2-Fluoro-1,1-dimethyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-yl}-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide,
trans-4-[5-(4-Trifluoromethanesulfonyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-yl]-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid (5-carbamoyl-adamantan-2-yl)-amide.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IV) :



(IV)

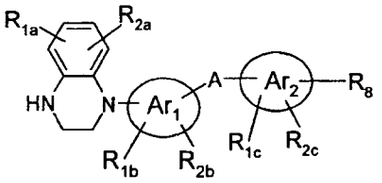
dans laquelle A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 9 à 12 et Lg représente un groupe partant, avec un composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 7, 8 et 10 à 12.

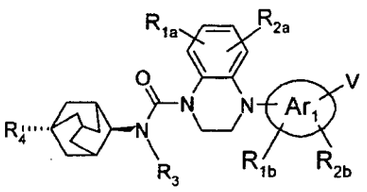
15. Procédé de préparation selon la revendication 14, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est obtenu en faisant réagir un composé de formule (II) :



(II)

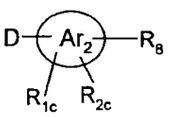
dans laquelle A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 9 à 12, avec un composé de formule Lg-CO-Lg, où Lg représente des groupes partants, en présence d'une base.

16. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel A représente une liaison, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXVII) :



(XXVII)

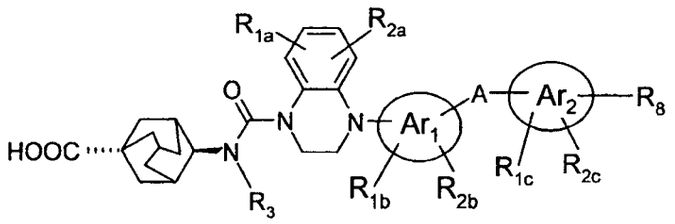
dans laquelle Ar_1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b}$, R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 3, 5, 7, 8 et 10 à 13 et V représente un groupe partant, avec un composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle Ar_2, R_{1c}, R_{2c} et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 4, 6, 9 et 10 à 13 et D représente un groupe organométallique, en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base.

17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel R_4 représente une fonction amide, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXXIX) :

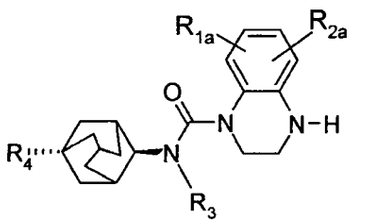


(XXXIX)

dans laquelle A, Ar1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$, R_3 et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 9 à 13,

avec un composé de formule (XXXVI), H-NR_6R_7, où R_6 et R_7 sont tels que définis dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage peptidique et d'une base.

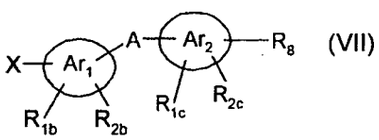
18. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XLII) :



(XLII)

dans laquelle R_{1a}, R_{2a}, R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 5, 7, 8 et 10 à 12,

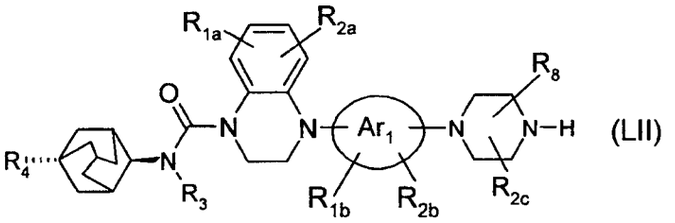
avec un composé de formule (VII) :



(VII)

dans laquelle dans laquelle A, Ar1, Ar_2, $R_{1b,c}$, $R_{2b,c}$ et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 et 10 à 12 et X est un groupe partant, en présence d'un catalyseur organométallique et d'une base.

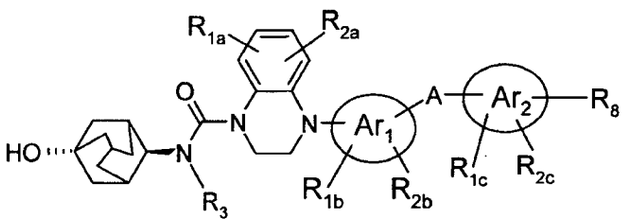
19. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel Ar_2 est un groupe pipérazine, A est une liaison simple connectée directement sur un des deux azotes de la pipérazine, R_{1c} est connecté sur l'autre atome d'azote de la pipérazine; caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (LII) :



(LII)

dans laquelle Ar1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b,c}$, R_3, R_4 et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 4, 6, 9 et 10 à 12 avec un composé de formule (LIII) Lg-R_{1C} en présence d'une base ou avec un composé (LIV) O=R_{1C} en présence d'un réducteur.

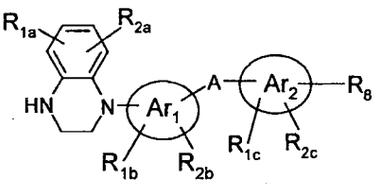
20. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, dans lequel R_4 est un atome d'halogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (LVI) :



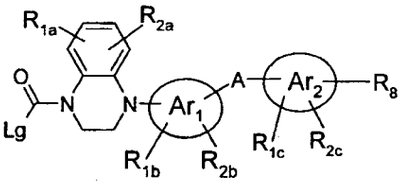
(LVI)

dans laquelle A, Ar1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$, R_3 et R_8 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 7 et 9 à 12 avec un réactif d'halogénation.

21. Composés de formules (II) et (IV) :



(II)

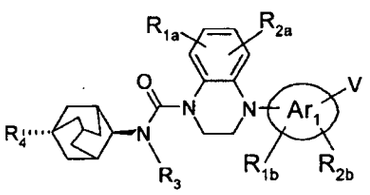


(IV)

dans lesquelles A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ et R_8 sont tels que définis dans l'une

quelconque des revendications 1 à 6 et 9 à 12 et Lg représente un groupe partant.

22. Composé de formule (XXVII) :



(XXVII)

dans laquelle Ar_1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b}$, R_3 et R_4 sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1, 3, 5, 7, 8 et 10 à 12 et V représente un groupe partant,

23. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel d'addition de ce composé à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat du composé de formule (I).

24. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

25. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour le traitement et la prévention de l'obésité, des diabètes, des troubles de la microcirculation, de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique, du syndrome de Cushing, de l'hypertension, de l'athérosclérose, de la cognition et de la démence, des glaucomes, de l'ostéoporose, de la lipodystrophie, de l'hypertrophie cardiaque, de l'insuffisance cardiaque, de maladies hépatiques, de certaines maladies infectieuses en augmentant l'efficacité du système immunitaire ou des plaies en favorisant la cicatrisation.

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

2/2

10-92048

DERIVADOS DE UREA DE TETRAHIDROQUINOXALINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención se refiere a derivados de urea de tetrahidroquinoxalina, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

Los compuestos según la invención modulan la actividad de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11βHSD1) y son útiles para el tratamiento de las patologías en las que es beneficiosa una modulación como ésta, como en el caso del síndrome metabólico o de la diabetes de tipo 2 no dependiente de insulina.

La 11βHSD1 cataliza localmente la conversión de glucocorticoides inactivos (la cortisona en el ser humano) en glucocorticoides activos (el cortisol en el ser humano) en diferentes tejidos y órganos, principalmente el hígado y el tejido adiposo, pero también en los músculos, huesos, páncreas, endotelio, tejido ocular y en determinadas partes del sistema nervioso central. La 11βHSD1 actúa como un regulador de la acción de los glucocorticoides en los tejidos y los órganos donde se expresa (Tomlinson et al., *Endocrine Reviews* 25(5), 831-866 (2004), Davani et al., *J. Biol. Chem.* 275, 34841 (2000); Moisan *et al.*, *Endocrinology*, 127, 1450 (1990)).

Las principales patologías en las que intervienen los glucocorticoides y la inhibición de la 11βHSD1 se indican a continuación.

A. Obesidad, diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico

El papel de la 11βHSD1 en la obesidad, la diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico (también conocido con el nombre de síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina) cuyos síntomas incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes de tipo 2 e hiperlipidemia (*Reaven Ann. Rev. Med* 44, 121 (1993)) se describe en muchas publicaciones. En el ser humano, el tratamiento con la carbenoxolona (un inhibidor inespecífico de la 11βHSD1) mejora la sensibilidad a la insulina en los pacientes voluntarios delgados y en los pacientes diabéticos de tipo 2 (Andrews et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 285 (2003)). Además, los ratones en los que se ha silenciado el gen de la 11βHSD1, son resistentes a la hiperglucemia inducida por el estrés y la obesidad, muestran una atenuación de la inducción de las enzimas hepáticas de la gluconeogénesis (PEPCK y

G6P) y presentan un aumento de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo (Kotelevstev et al., *Proc. Nat Acad. Sci.* 94, 14924 (1997) ; Morton et al., *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001)). Por otra parte, los ratones transgénicos en los que el gen de la 11βHSD1 se ha sobreexpresado en los tejidos adiposos presentan un fenotipo similar al del síndrome metabólico humano (Masuzaki et al., *Science* 294, 2166 (2001)). Es de destacar que el fenotipo observado existe sin un aumento del total de glucocorticoides circulantes, pero está inducido por el aumento específico de los glucocorticoides activos en los depósitos adiposos.

Por otra parte, recientemente han aparecido nuevas clases de inhibidores específicos de la 11 ββ HSD1 :

- se ha mostrado que los arilsulfonamidotiazoles mejoran la sensibilidad a la insulina y reducen el nivel de glucosa en la sangre de ratones que presentan hiperglucemia (Barf et al., *J. Med. Chem. 45*, 3813 (2002)). Además, en un estudio reciente, se ha mostrado que este tipo de compuestos reducen la toma de alimento así como la ganancia de peso en los ratones obesos (Wang et al. *Diabetologia 49, 1333 (2006))* ;
- se ha mostrado que los triazoles mejoran el síndrome metabólico y ralentizan la progresión de la aterosclerosis en los ratones (Hermanowski-Vosatka et al., *J. Exp. Med.* 202, 517 (2005)).

-

A2. Complicaciones microvasculares de la diabetes

La presencia de complicaciones crónicas en el diabético de tipo 2 se asocia frecuentemente a la gravedad y a la duración de la diabetes. Los trastornos microvasculares funcionales y estructurales explican en gran parte el desarrollo de determinadas patologías observadas en el diabético tales como neuropatía, retinopatía y nefropatía (Rayman, Diabetes Review 7 :261-274, 1999 ; Gärtner y Eigentler, Clin Nephrol 70 :1-9, 2008 ; Zent y Pozzi, Sem Nephrol 27 :161-171, 2007; Malecki et al., EJCI38 :925-930, 2008). La elevación crónica de la glucemia, o la intolerancia a la glucosa, representan los factores principales de riesgo de estas complicaciones microvasculares (Robinson Singleton et al. Diabetes 52 :2867-2873, 2003 ; Lachin et al. Diabetes 57: 995-1001, 2008). Permitiendo un mejor control de la glucemia, gracias a una disminución de la gluconeogénesis hepática y un aumento de la sensibilidad a la insulina del organismo (véase el capítulo « obesidad, diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico »), los inhibidores de 11β-HSD1 pueden evitar la progresión hacia las complicaciones microvasculares observadas en el diabético. Sin embargo, el control estricto de la glucemia no permite evitar completamente el

desarrollo de las complicaciones microvasculares y sigue siendo necesario descubrir nuevos tratamientos que permitan tratar más globalmente a los pacientes diabéticos y dislipidémicos (Girach et al. Int J Clin Pract 60(11) : 1471-1483, 2006; Taylor. Curr Diab Rep 8 (5) : 345-352; 2008). De manera interesante, un estudio de Chiodini et al. (Diabetes Care 30 : 83-88, 2007) ha mostrado que la secreción de cortisol, en los pacientes diabéticos, estaba asociada directamente a la presencia de complicaciones macro o microvasculares crónicas. Por otra parte, la reactividad microvascular y la función endotelial están alteradas en el paciente que padece el síndrome de Cushing, que presentan un hipercortisolismo (Prazny et al. Physiol Rev 57 : 13-22, 2008).

Más particularmente, Bhatia et al. (Ann Ophtalmol 15 :128-130 ; 1983) han mostrado una asociación entre las tasas de cortisol plasmáticas elevadas y la retinopatía en el diabético.

Koh et al. han mostrado que el tratamiento de pacientes que padecen el síndrome de Cushing con adrenalectomía, que permite revertir el hipercortisolismo, mejora la función renal.

Los parámetros clínicos de polineuropatías (percepción sensorial, neuropatía autónoma cardiaca) están asociados a un aumento de la secreción de cortisol en los pacientes diabéticos (Tsigos et al. J Clin Endocrinol Metab 76 :554-558, 1993).

Todos estos elementos muestran que una disminución del impacto del cortisol por una inhibición local de su regeneración, mediante los inhibidores de 11β-HSD1, podría tener un papel favorable en los trastornos de la microcirculación asociados a la diabetes (polineuropatía, retinopatía y nefropatía).

B. Cognición y demencia

Los trastornos cognitivos ligeros son fenómenos comunes en las personas ancianas y en los diabéticos de tipo 1 y 2 y pueden conducir progresivamente a la depresión o la demencia (Messier et al., *Neurobiol. aging* 26, 26; Greenwood et al.(2005), *Neurobiol. aging* 26, 45 (2005)). Tanto en el caso de animales como de personas de edad, las diferencias entre individuos para las funciones cognitivas generales se han relacionado con diferencias en la exposición a largo plazo a glucocorticoides (Lupien *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1, 69, (1998)). Por otra parte, se ha propuesto que la desrregulación del eje HPA (hipotálamo-hipofisio-suprarrenal)) resultante de la exposición crónica a los glucocorticoides de determinadas subregiones del cerebro contribuye a la disminución de las funciones cognitivas (Mc Ewen et al., *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 205, 1995). La 11βHSD1 abunda en el cerebro y se expresa en

numerosas subregiones, que incluyen el hipotálamo, la corteza frontal y el cerebelo (Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Los ratones deficientes en 11βHSD1 están protegidos contra las disfunciones del hipotálamo asociadas a los glucocorticoides que se relacionan con la vejez (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716, (2001)). Además, en los estudios en el ser humano, se ha mostrado que la administración de la carbenoxolona mejora la fluidez verbal y la memoria verbal en las personas ancianas (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716 (2001), Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Finalmente, la utilización de inhibidores selectivos de la 11βHSD1 de tipo triazol ha mostrado que prolongan la retención de la memoria en ratones mayores (Rocha et al., Abstract 231 *ACS meeting*, Atlanta, 26-30 Marzo 2006). Por otra parte, se ha mostrado en modelos de roedores diabéticos que la tasa de corticosterona contribuía al desarrollo de las patologías cognitivas inducidas por la diabetes (Stranhan et al., Nature neurosc. 11,309 (2008)). Así, los inhibidores de la 11bHSD1, que permiten una reducción de la regeneración del cortisol a nivel del hipocampo, podrían tener un papel beneficioso sobre las funciones cognitivas en los pacientes diabéticos ancianos (Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)).

C. Presión intraocular

Los glucocorticoides pueden utilizarse por las vías tópica o sistémica para una gran variedad de patologías de oftalmología clínica. Una complicación particular de estos tratamientos es el glaucoma inducido por la utilización de corticosteroides. Esta patología se caracteriza por el aumento de la presión intraocular (PIO). En los casos más graves y para las formas no tratadas, la PIO puede conducir a una pérdida del campo de visión parcial y opcionalmente a una pérdida total de la visión. La PIO es el resultado de un desequilibrio entre la producción de humor acuoso y su drenaje. El humor acuoso se produce en las células epiteliales no pigmentadas y el drenaje se realiza a través de las células de la red trabecular. La 11βHSD1 se localiza en las células epiteliales no pigmentadas y su función es claramente la amplificación de la actividad de los glucocorticoides en estas células (Stokes et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1629 (2000)). Esta idea se confirma por la observación de que la concentración de cortisol libre es sumamente excedentaria con relación a la cortisona en el humor acuoso (relación 14/1). Se ha evaluado la actividad funcional de la 11βHSD1 en los ojos estudiando la acción de la carbenoxolona en voluntarios sanos. Después de siete días de tratamiento con la carbenoxolona, la PIO se reduce el 18%

(Rauz et al., *Invest. Ophtamol. Vis. Sci.* 42, 2037 (2001)). Por lo tanto, se pronostica que la inhibición de la 11βHSD1 en los ojos reduce la concentración local de glucocorticoides y la PIO, lo que produce un efecto beneficioso en el tratamiento del glaucoma y de otros trastornos de la visión.

D. Hipertensión

Las sustancias hipertensoras producidas en los adipocitos como la leptina y el angiotensinógeno han sido propuestas como elementos clave en las patologías de la hipertensión relacionadas con la obesidad (Wajchenberg et al., *Endocr. Rev.* 21, 697 (2000)). La leptina, que se secreta en exceso en los ratones aP2-11βHSD1 transgénicos (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)), puede activar diferentes redes de sistemas neuronales simpáticos, incluidos los que regulan la tensión arterial (Matsuzawa et al., *Acad. Sci.* 892, 146 (1999)). Además, el sistema renina-angiotensina (SRA) se ha identificado como una vía determinante en la variación de la tensión arterial. El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y en el tejido adiposo, es un sustrato clave para la renina y está en el origen de la activación del SRA. El nivel plasmático de angiotensinógeno está elevado significativamente en los ratones aP2-11βHSD1 transgénicos, al igual que el nivel de la angiotensina II y de la aldosterona (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)); estos elementos conducen a la elevación de la tensión arterial. El tratamiento de estos ratones con dosis bajas de un antagonista del receptor de angiotensina II suprime esta hipertensión (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)). Estas informaciones ilustran la importancia de la activación local de los glucocorticoides en el tejido adiposo y el hígado, y sugieren que esta hipertensión podría estar causada o exacerbada por la actividad de la 11βHSD1 en estos tejidos. Por lo tanto, se pronostica que la inhibición de la 11βHSD1 y la reducción del nivel de glucocorticoides en el tejido adiposo y/o en el hígado tienen una función beneficiosa para el tratamiento de la hipertensión y de las patologías cardiovasculares asociadas.

D2. Hipertensión arterial sensible a la sal

Se estima que aproximadamente 30 a 50% de la población general presenta una sensibilidad particular a la sal. Numerosas evidencias sugieren un vínculo entre la sensibilidad a la sal y la hipertensión arterial y los riesgos cardiovasculares (Weinberger MH, Curr Opin Cardiol 2004 ; 19 :353-356). Se ha mostrado que los sujetos sensibles a la sal presentan una variabilidad de la frecuencia cardiaca disminuida, así como una tensión arterial y una producción de cortisol aumentada

durante un estrés mental, en comparación con los sujetos no sensibles (Weber CS et al., Journal of Human Hypertension 2008 ; 22 :423-431). Por otra parte, un estudio reciente de Liu Y et al. (Physiol Genomics 2008 Sept 30) ha demostrado en la rata Dahl sensible a la sal, que la inhibición específica de la expresión de la 11β-HSD1 medular renal, mediante la utilización de shARN, permite disminuir muy notablemente en los animales la elevación de la tensión arterial media inducida por un régimen salado. Estos elementos permiten pensar que un inhibidor de la enzima 11β-HSD1 tendrá muy probablemente un efecto beneficioso sobre esta forma de hipertensión arterial.

E. Osteoporosis

El desarrollo del esqueleto y las funciones óseas están también regulados por la acción de los glucocorticoides. La 11βHSD1 está presente en los osteoclastos y los osteoblastos. El tratamiento de voluntarios sanos con la carbenoxolona ha mostrado una disminución de los marcadores de resorción ósea sin cambios en los marcadores de la formación de los huesos (Cooper et al., Bone, 27, 375 (2000)). Por lo tanto, la inhibición de la 11βHSD1 y la reducción del nivel de los glucocorticoides en los huesos se podrían utilizar como un mecanismo de protección en el tratamiento de la osteoporosis.

F. Lipodistrofia asociada a una terapia antiretroviral altamente activa (HAART) o síndrome HAL.

La utilización de un tratamiento antiretroviral intensivo para los pacientes que padecen sida induce frecuentemente un síndrome de lipodistrofia (HAL) que se asemeja al síndrome de Cushing, y un aumento asociado de la masa grasa abdominal, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina. Se ha mostrado (Sutinen et al., Diabetologia, 47,1668 (2004)) que esta lipodistrofia (HAL) estaba asociada a un aumento de la expresión de la 11βHSD1 en el tejido adiposo de los pacientes. Los inhibidores de la 11βHSD1, que permiten una reducción de la regeneración del cortisol a nivel del tejido adiposo, podrían por lo tanto tener un papel beneficioso en los pacientes que padecen lipodistrofia asociada a un tratamiento intensivo de sida con antiretrovirales (síndrome HAL).

G. Enfermedades infecciosas

Determinadas infecciones, como la tuberculosis, están asociadas a un mal

funcionamiento de la respuesta inmunitaria (Ellner JJ, J. Lab. Clin. Med, 130, 469, (1997)). Esta particularidad, que está acompañada la mayoría de las veces del aumento de la secreción de determinadas citoquinas (IL-10, TNFα) y/o de la respuesta a determinadas citoquinas, parece encontrar su causa, al menos en parte, en la exposición tisular local de las células inmunitarias a glucocorticoides. Por otra parte, la administración de glucocorticoides de síntesis al ser humano o el animal provoca la reactivación de la tuberculosis en el ser humano y en el animal (Haanas OC et al. Eur. J. Repir. Dis. 64, 294 (1998), Brown et al. Infect. Immun. 63, 2243, (1995)). Asimismo, los estrés diversos, activadores del eje HPA, tienen como consecuencia una reactivación de esta infección.

Aparte de estos casos particulares, las tasas circulantes de glucocorticoides así como la activación del eje HPA, parecen ser normales en los pacientes que padecen tuberculosis (Baker et al. Am. J Resp.Crit. Care. Med., 162, 1641 (2000)). En cambio, las tasas de cortisol frente a cortisona en el líquido broncoalveolar, parecen aumentadas, lo que traduce una modulación del metabolismo de los glucocorticoides hacia la forma activa (principalmente dependiente de la actividad de la 11βHSD1). La inhibición de la 11βHSD1 a nivel de los tejidos periféricos y principalmente de los pulmones, podría consecuentemente producir un efecto beneficioso sobre la estabilización y su reversión de la infección.

H. Hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardiaca

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de morbilidad y de mortalidad en los países industrializados y la hipertrofia ventricular izquierda (HVG) es un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular (Havranek EP, Am J Med 121 :870-875, 2008). Aparte de las causas genéticas, las condiciones patológicas tales como la hipertensión arterial, infarto de miocardio o insuficiencia renal, pueden dar lugar a una hipertrofia compensatoria, que progresa a continuación hacia una insuficiencia cardiaca crónica. La actividad 11β-HSD1, que permite la conversión de 11-dehidrocorticosterona en corticosterona, se expresa en los cardiomiocitos de ratas recién nacidas y contribuye a la actividad moduladora de los glucocorticoïdes y de la aldosterona en el corazón (Sheppard y Autelitano, Endocrinology 143 :198-204, 2002). Utilizando estas células, Lister et al. (Cardiovascular Research 70 : 555-565, 2006) han mostrado que la hipertrofia de los cardiomiocitos, inducida con agentes farmacológicos, está acompañada de un aumento de la actividad de la enzima 11β-HSD1. En este mismo estudio, la utilización

de RU-486, antagonista específico de los receptores de los glucocorticoides, permitía disminuir la hipertrofia de las células.

Los inhibidores de la actividad 11β-HSD1 podrían por lo tanto limitar la hipertrofia cardiaca y evitar así la progresión hacia la insuficiencia cardiaca.

I. Enfermedades hepáticas :

I1. Esteatosis hepática :

Estudios en obesos severos (BMI > 35 kg/m2) muestran una prevalencia de 91 % para la esteatosis y de 37 % para la esteatohepatitis *(Neuschwander-Tetri & Caldwell, Hepatology, 37, 1202 – 1219, 2003*). La diabetes de tipo 2 es otro factor principal asociado a la esteatosis con una prevalencia de 70 % mostrada en una muestra de 3.000 diabéticos italianos (*Targher et al., Diabetes Care , 30, 1212 – 1218, 2007*) . Por otra parte, se ha observado una asociación entre la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática independientemente de la obesidad en los pacientes que padecen esteatosis hepática no alcohólica (*Manchesini et al., Diabetes, 50, 1844 – 1850, 2001*). En los obesos, la actividad 11betaHSD1 aparecía modificada así como se mostraba la activación de la cortisona administrada oralmente, la excreción urinaria de los metabolitos del cortisol o la expresión hepática tisular de la 11betaHSD1. (*Tomlinson et al., Endocrine Rev, 25, 831 – 866, 2004 ; Rask et al., J. Clin. Endocrin. Metab., 86, 1418 – 1421, 2001 ; Stewart et al., J. Clin. Endocrin. Metabol. 84, 1022-1027, 1999 ; Valsamakis et al., J. Clin. Endocrinol. Metabol., 89, 4755 – 4761, 2004*). Los ratones transgénicos que sobreexpresan 11betaHSD1 a nivel del tejido adiposo o a nivel hepático desarrollan una esteatosis hepática y una dislipidemia (*Masuzaki et al., Sciences 294, 2166 – 2170, 2001* ; *Paterson et al., PNAS, 101, 7088 – 7093, 2004*). La inhibición de 11betaHSD1 en la rata reduce la trigliceridemia en ayunas en respuesta a una disminución de la secreción de los triglicéridos hepáticos y un aumento de la captura y de la oxidación tisular de los ácidos grasos, que se traduce igualmente a nivel hepático en una reducción significativa de los triglicéridos (*Berthiaume et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 293, 1045 – 1052, 2007*). La reducción local de glucocorticoide activo por inhibición de la actividad 11betaHSD1 se pretende por lo tanto para disminuir los efectos de resistencia a la insulina y lipídicos de los glucocorticoides y disminuir así la esteatosis hepática.

I2. Esteatohepatitis Metabólica :

La esteatohepatitis metabólica representa un estadio de la evolución de la esteatosis hepática metabólica en determinadas personas. Se ha descrito una

correlación entre el cortisol urinario, la concentración de cortisol post-dexametasona y el grado de necroinflamación y de fibrosis hepática en sujetos que padecen esteatohepatitis metabólica lo que sugiere la existencia de un hipercorticolismo subclínico o local (*Targher et al., Clin. Endocrinol., 64, 337 – 341, 2006*). Una corrección general y local (a nivel centrolobular) de la resistencia a la insulina así como una mejora de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos por inhibición de la actividad 11betaHSD1 y también la reducción de los efectos pro-fibróticos del cortisol son por lo tanto predictivos de una mejora de la evolución patológica.

I3. Regeneración hepática :

El hígado presenta una capacidad de regeneración importante, completamente necesaria en el caso de agresiones de orígenes infecciosos o no, en particular que provienen del tracto digestivo. Por ejemplo, una apoptosis o una necrosis hepática pueden ser el resultado de una toxicidad medicamentosa, viral, alcohólica, metabólica, colestática o isquémica vascular. Los glucocorticoides inhiben la proliferación hepatocitaria y la regeneración tisular hepática (*Tsukamoto & Kojo, Gut, 30, 387 – 390, 1989 ; Nagy et al., Hepatology, 28, 423 – 429, 1998 ; Tannuri et al., Pediatr. Transplantation, 12, 73-79, 2008*). Una inhibición de la actividad reductasa 11betaHSD1 podría en este contexto disminuir los efectos locales negativos del cortisol sobre la regeneración hepática y están en línea con los efectos pro-angiogénicos de estos inhibidores y con su acción positiva sobre determinados factores de crecimiento.

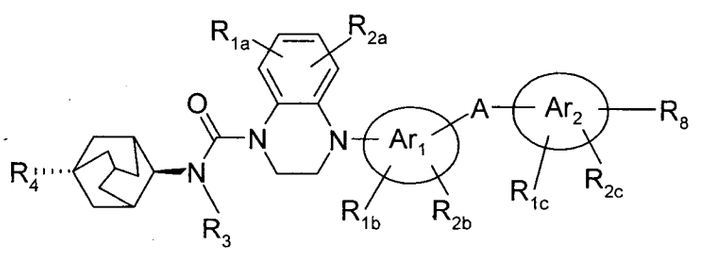
J. Cicatrización de las heridas cutáneas crónicas :

La cicatrización de las heridas crónicas depende del contexto patológico subyacente que modifica y desincroniza las etapas fisiológicas de la cicatrización. En la úlcera crónica del diabético, el interés potencial de los inhibidores de 11betaHSD1 debe verse a la vez en la corrección de las manifestaciones de la diabetes, teniendo en cuenta el papel patológico local de los corticoides endógenos a nivel de la herida y del estado de avance patológico. Existe un determinado número de evidencias que muestran que los corticoides endógenos están implicados directamente en la alteración de la cicatrización de las heridas en el ser humano y en modelos de animales roedores (*Goforth et al., J. Foot Surgery, 19, 199 – 2002, 1980 ; Dostal et al, Arch. Surg, 125, 636 -640, 1990 ; Bitard, Am. J. Pathology , 152, 547 – 554, 1998*). Una producción local de cortisol se predice por la presencia de una actividad reductasa 11betaHSD1 a nivel endotelial, fibroblástica, cutánea en el ser humano y en

los roedores (*Gong et al., Steroids 73, 1187 -1196, 2008 ; ; Hammami et al., J. Clin. Endocrinol. Metabol., 73, 326 – 334, 1991 ; Cooper et al., ENDO 2003 ; Teelucksingh et al., Lancet, 335, 1060 – 1063, 1990*). El cortisol y otros glucocorticoides inhiben la cicatrización de la úlcera cutánea mediante numerosos mecanismos y en diferentes etapas : alteración de la vasomotricidad microcirculatoria, inhibición de la fase inflamatoria en particular sobre la síntesis de prostaglandinas, de leucotrienos, de citoquinas, como TNFalfa y las producciones de IL-1beta, IL-4.... y la señalización de IFNgamma, aumento de la infección, reducción de la motilidad celular y de la proliferación de los queratinocitos, reducción de la expresión de factores pro-angiogénicos como VEGF, supresión de la expresión de TGFbeta 1 y 2 esenciales en la producción de colágeno por los fibroblastos y su transformación en miofibroblastos, supresión de la expresión de MMP1, 2 , 9 y 10 e inducción de TIMP bloqueando así la remodelación, promoción de la diferenciación terminal epidérmica pero inhibición de los primeros estadios de diferenciación, consecuentemente con un debilitamiento de la epidermis (*Bitard, Am. J. Pathology , 152, 547 – 554, 1998 , Beer et al., Vitam. Horm., 59, 217 – 239, 2000 ; Rosen & Miner, Endocrine Review, 26, 452 – 464, 2005, Stojadinovic et al., J. Biol. Chem , 282, 4021 – 4034, 2007*). Por el contrario y como se espera, una inhibición de la actividad reductasa 11betaHSD1 se describe para inducir una vasodilatación, un efecto pro-angiogénico y anti-infeccioso (véanse los capítulos correspondientes) y en determinadas situaciones inflamatorias para producir una exacerbación y una sobreexpresión de factor de crecimiento tal como TGF-beta (*Zhang et al., J. Immunology, 179, 6325 – 6335, 2007*). Los inhibidores de 11HSD1 deberían por lo tanto permitir, actuando así, mejorar la cicatrización de las heridas cutáneas crónicas.

Ahora hemos encontrado derivados de urea de tetrahidroquinoxalina, que contienen un núcleo adamantano, que modulan la actividad de la 11βHSD1.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) :



(I)

en la que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo o -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alquil-OR_5 ;
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de ácidos o estar salificados por ácidos o bases, principalmente ácidos o bases aceptables farmacéuticamente Dichas sales de adición forman parte de la invención. Estas sales

se preparan ventajosamente con ácidos o bases aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos o bases útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de disolvente. Dichos solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención y salvo mención diferente en el texto, se entiende por :

- un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal o ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, metilpropilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo o pentilo ;
- un grupo cicloalquilo : un grupo alquilo cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
- un grupo alcoxi : un radical de fórmula -O-alquilo, en la que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un grupo hidroxi-alquilo : un radical de fórmula alquilo-OH, en la que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- un grupo alcoxi-alquilo : un radical de fórmula alquilo-O-alquilo, en la que los grupos alquilo, idénticos o diferentes, son tales como se han definido anteriormente. Como ejemplos, se pueden citar $-(CH_2)_2$-O-CH_3, $-(CH_2)_3$-O-CH_3, -CH-(CH_2-O-CH_3)$_2$;
- un grupo alcoxi-alcoxi : un radical de fórmula -O-alquil-O-alquilo, en la que los grupos alquilo, idénticos o diferentes, son tales como se han definido anteriormente ;
- un grupo halógenoalquilo : un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, tales como se han definido anteriormente. Se citará por ejemplo el grupo trifluorometilo ;
- un grupo heteroarilo : un grupo aromático que comprende de 5 a 9 átomos, con 1 a 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Se pueden citar principalmente los grupos piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o tiazolilo ; y
- un heterocicloalquilo : un grupo alquilo mono, bicíclico opcionalmente con un enlace puente que contiene de 4 a 9 átomos u opcionalmente parcialmente

insaturado y del que 1 ó 2 son heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre. Se pueden citar principalmente los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, tiomorfolinilo y tiomorfolinil-1,1-dióxido, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano,

- una función carbonilo puede representarse por CO.

En el marco de la presente invención, $R_{1a,b,c}$ designa los grupos R_{1a}, R_{1b} y R_{1c} y $R_{2a,b,c}$ designa los grupos R_{2a}, R_{2b} y R_{2c}. Cuando Ar_2 representa un grupo heterocicloalquilo, los grupos R_{1c}, R_{2c} y R_8 pueden estar unidos a cualquier átomo de dicho heterociclo, ya sea un átomo de carbono o un heteroátomo (por ejemplo un átomo de nitrógeno) comprendido por el mismo átomo de dicho heterocicloalquilo (por ejemplo cuando se trata de un átomo de azufre).

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, -OR_5, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo o -SO_2-NR_6R_7,
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2- y en la que Het representa un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5 -SO_2-alquilo-$COOR_5$, -SO_2-alquilo-NR_6R_7 -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alquil-O-alquil-OR_5, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$ o-CO-NR_6-alquil-OR_5 ;
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -SO_2-alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido

opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, $-OR_5$ (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, $-COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-alquil-cicloalquilo, $-SO_2$-alquilo-OR_5, $-SO_2$-alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquil-NR_6R_7, $-SO_2$-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, $-SO_2$-alquil-alcoxi-alcoxi, $-CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, $-OR_5$, hidroxi-alquilo, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, $-CO-NR_6$-alquil-OR_5 ;
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o $-SO_2-(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, $-SO_2$-alquilos y $-COOR_5$.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que

A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,

y/o

Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,

y/o

Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,

y/o

$R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, $-OR_5$ (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, $-COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-alquil-cicloalquilo, $-SO_2$-alquilo-OR_5, $-SO_2$-alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquil-NR_6R_7, $-SO_2$-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, $-SO_2$-alquil-alcoxi-alcoxi, $-CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al

átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;

y/o

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

y/o

R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, $-OR_5$, hidroxi-alquilo, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$, $-CO-NR_6$-alquil-OR_5 ;

y/o

R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo,

y/o

R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o $-SO_2-(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, $-SO_2$-alquilos y $-COOR_5$.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención, se puede citar un subgrupo de compuestos en los que A representa un enlace.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_1 representa un grupo fenilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_1 representa un grupo heteroarilo. Ventajosamente, Ar_1 representa un grupo piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o tiazolilo. Ventajosamente, Ar_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_2 representa un grupo fenilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_2 representa un grupo heteroarilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_2 representa un grupo heterocicloalquilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que Ar_2 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano. Ventajosamente, Ar_2 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piperacinilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención en los que Ar_1 representa un grupo fenilo o un heteroarilo con 6 eslabones, se pueden citar aquellos en los que el enlace entre los núcleos A-Ar_2 y Ar_1 está en posición para respecto al enlace entre Ar_1 y el átomo de nitrógeno del núcleo tetrahidroquinoxalina al que está unido.

Entre los compuestos de fórmula (I) según la invención en los que Ar_2 representa un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo, se pueden citar aquellos que están unidos al grupo A por un heteroátomo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R_{1a}, R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi. Ventajosamente, R_{1a} y R_{2a}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno y R_{1b} y R_{2b} representan cada uno un átomo de hidrógeno.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R_{1c} y R_{2c}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, alcoxi, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R_3 representa un átomo de hidrógeno.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$ o -$CONH_2$.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención es tal que R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o $-SO_2-(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, $-SO_2$-alquilos y $-COOR_5$.

Por otra parte, B puede estar ausente y el grupo Het puede encontrarse en posición espiro sobre el núcleo Ar_2, cuando este último representa un grupo heterocicloalquilo.

Los subgrupos definidos anteriormente tomados independientemente o en combinación forman parte igualmente de la invención.

Se puede citar principalmente el subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, en el que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-O-CH_2-$,
- Ar_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o tiazolilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, $-OR_5$ (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, $-COOR_5$, alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-alquil-cicloalquilo, $-SO_2$-alquilo-OR_5, $-SO_2$-alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquil-NR_6R_7, $-SO_2$-halógenoalquilo, -alquil-SO_2-alquilo, $-SO_2$-alquil-alcoxi-alcoxi, $-CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, $-OR_5$, hidroxi-alquilo, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$ o $-CO-NR_6$-alquil-OR_5,
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o $-SO_2-(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, $-SO_2$-alquilos y $-COOR_5$.

Se puede citar igualmente el subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, en el que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo $-O-CH_2-$,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, $-OR_5$ (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, $-COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-cicloalquilo, $-SO_2$-alquilo-cicloalquilo, $-SO_2$-alquilo-OR_5, $-SO_2$-alquilo-$COOR_5$, $-SO_2$-alquilo-NR_6R_7, $-SO_2$-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, $-SO_2$-alquil-alcoxi-alcoxi, $-CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, $-OR_5$, hidroxi-alquilo, $-COOR_5$, $-CONR_6R_7$, $-NR_6-COOR_5$, $-NR_6-COR_5$ o -CO-NR_6-alquil-OR_5,
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o $-SO_2-(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, $-SO_2$-alquilos y $-COOR_5$.

Se puede citar además el subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención en el que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,

- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,

- Ar_2 representa un grupo heteroarilo (tal como un grupo piridinilo o pirimidinilo),

- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquil-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 o -CO-NR_6-alquil-OR_5,

- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$.

Se puede citar el subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, en el que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,

- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,

- Ar_2 representa un grupo heterocicloalquilo (tal como un grupo piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano),

- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido

opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquil-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 o -CO-NR6-alquil-OR5,
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$.

Se puede citar finalmente el subgrupo de compuestos de fórmula (I) según la invención, en el que :

- A representa un enlace,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquil-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquil-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno,
- R_4 representa un grupo OH o –$CONH_2$,

- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo y
- R_8 representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-(4-piridin-2-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-tiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Éster metílico del ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico,

. Ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico,

. (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-

tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[2-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster bencílico del ácido trans-4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico,

. (5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(4-isopropil-piperacina-1-carbonil)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (4-Hidroxi-adamantan-1-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster bencílico del ácido trans-4-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-piperidina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Fluoro-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclobutanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(butano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-3,3-dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-((3R,5S)-4-metanosulfonil-3,5-dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Ácido trans- (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-

il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético,

.Éster etílico del ácido trans- (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster etílico del ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,

.Éster metílico del ácido trans-3-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-propiónico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridacin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-metil-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-3,5-dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(3-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-6-cloro-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-metanosulfonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(8-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(8-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Ácido trans-3-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-propiónico,

.[5-(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-adamantan-2-il]-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isobutoxi-piridin-2-il)-fenil]-

3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-sec-butoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster metílico del ácido trans- [4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantan-1-il]-carbámico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-acetil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopentanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropil-piperacin-1-il)-

piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclobutanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-acetil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etanosulfonil]-piperacin-1-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-isopropoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-ciclopropilmetanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3-metil-butiril)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(5-ciclopropanosulfonil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Éster terc-butílico del ácido trans-4-{6-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-piridin-3-il}-piperacina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-terc-butil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-6-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-

piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-4-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-terc-butil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropilmetil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-6,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Ciano-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(1-terc-butil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Éster metílico del ácido trans-{6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-acético,

Éster etílico del ácido trans-6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Ácido trans-{6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-acético,

Ácido trans-6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico,

Éster etílico del ácido trans-2-(4-{6-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-piridin-3-il}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-difluoro-ciclopropilmetil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(difluoro-metanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

Debe indicarse que los compuestos anteriores se han denominado en nomenclatura IUPAC mediante el programa informático AutoNom (sistema Beilstein Informations).

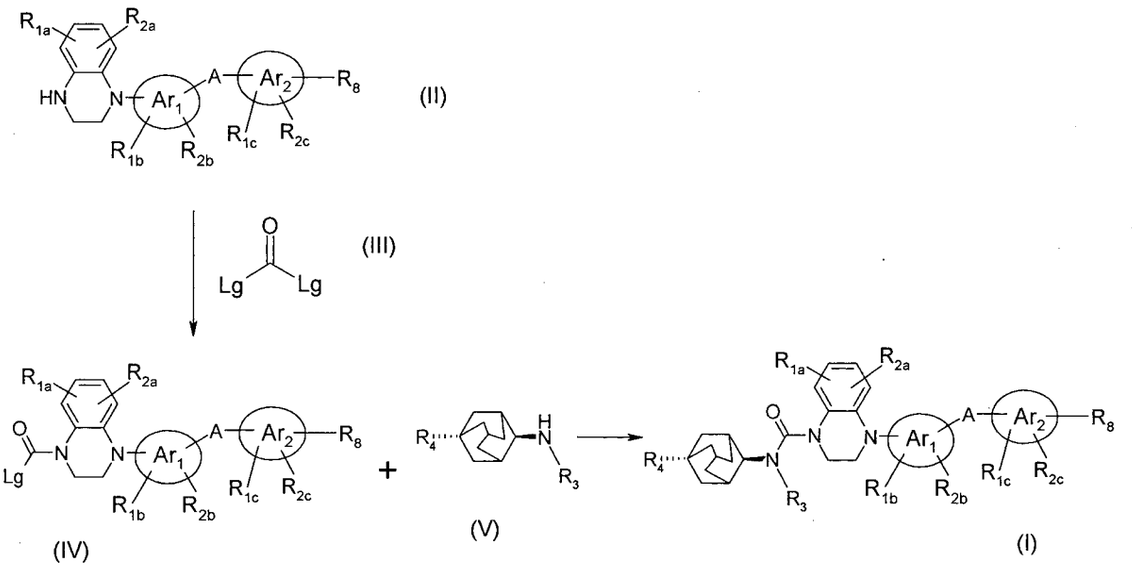
En el texto siguiente, se entiende por grupo protector (GP) un grupo que permite, por

una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxi o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en «Protective Groups in Organic Syntesis», Green *et al.*, 3ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Se entiende por grupo saliente (Lg, E, J, V, X, Z), en el texto siguiente, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con salida de un par electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxi activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, paranitrofenilo, etc. Ejemplos de grupos salientes así como de métodos para su preparación se dan en « Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos siguientes.

Esquema 1 (Método N°1) :



En el esquema 1, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por reacción entre los intermedios de fórmula (II) y un carbonilo de fórmula (III) que presenta dos grupos salientes Lg (por ejemplo un átomo de cloro, un grupo triclorometoxi, un grupo para-nitrofenilo, un grupo imidazol, o metil-imidazolio) en presencia de una base como

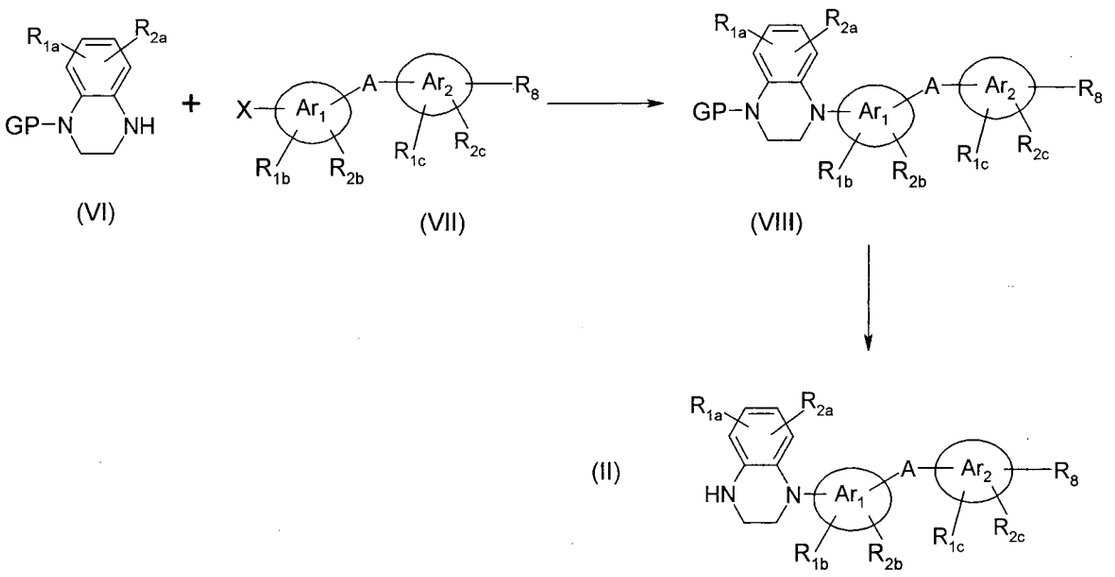
trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano y a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Los compuestos de fórmula (I) se obtienen por acoplamiento entre los derivados activados (IV) y las aminas (V) en presencia o no de una base como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

En determinados casos, cuando R_1 o R_2 es un alcohol o una amina primaria o secundaria o si Ar1 o Ar2 presenta en el compuesto (I) una función amina secundaria, es necesario realizar el Método N°1 con un derivado (II) en el que las funciones citadas anteriormente se vuelven no reactivas por la presencia de un grupo protector (por ejemplo para una amina un grupo Boc, Bn o CBz, para un alcohol un grupo Bn, para un ácido un grupo éster). Finalmente, para obtener la funcionalidad deseada, hace falta realizar una reacción de desprotección en las condiciones conocidas por el experto en la técnica.

Los heterociclos de fórmula general (V) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo WO 2007/077949, EEUU 2005/0215784 A1, EEUU 2005/0245745 A1, Journal of Organic Chemistry (2005), 70(20), 7919-7924).

El esquema 2 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (II).

Esquema 2 :



(VI) (VII) (VIII) (II)

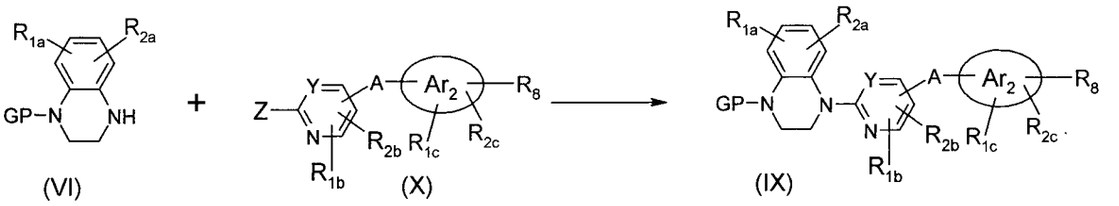
En el esquema 2, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse por acoplamiento entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (VII) que presenta un grupo saliente X (por ejemplo un halógeno, un grupo tosilato, triflato o nanoflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como tritercbutilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de potasio, fluoruro de potasio, tercbutilato de potasio o fosfato de potasio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, tolueno, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Las aminas (II) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (VIII) por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica ; comprenden entre otros la utilización del ácido trifluoroacético o del ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico en el caso de una protección mediante un grupo Boc, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían de –10°C a 100°C.

Los heterociclos de fórmula general (VI) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo «Comprehensive heterocyclic chemistry», Katritzky *et al.*, 2ª Edición (Pergamon press) ; Krchnak, V. et al., Tet. Lett (2001), 42, 2443-2446 ; Eary, C. T. et al., Tet. Lett. (2006), 47, 6899-6902 ; Savrides, E.-M. et al., J. Het. Chem. (2005), 42, 1031-1034. De Selms, R.C. et al J. Het. Chem. (1974), 11(4), 595-7.

Los compuestos de fórmula general (VII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por los métodos descritos en la bibliografía (por ejemplo Z. Sui et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003), 13, 761-765 ; Chopa, A. B. et al., J. Organomet. Chem. (2005), 690(17), 3865-3877 ; Düggeli, M. et al., Org. Biomol. Chem. (2003), 1(11), 1894-1899 ; Gros, P. et al., J. Org. Chem (2003), 68(5), 2028-2029 ; Bouillon, A. et al., Tet. (2002), 58(14), 2885-2890 ; Balle, T. et al., J. Med. Chem. (2006), 49(11), 3159-3171 ; M. A. Ismail et coll., J. Med. Chem. (2006), 49(17), 5324-5332, Gu, Y. G. et coll., J. Med. Chem. (2006), 49(13), 3770-3773 ; Serafin, B. et coll., Eur. J. Med. Chem. (1977), 12(4), 325-31 ; Schmidt, H.-W. et al., J. Het. Chem. (1987), 24(5), 1305-7 ; Walsh, D. A. et al., J. Med. Chem. (1990), 33(7), 2028-32 ; WO 2005/042521; EP 0 277 725).

El esquema 3 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_1 representa un núcleo piridina (Y=C) o pirimidina (Y=N) ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (IX).

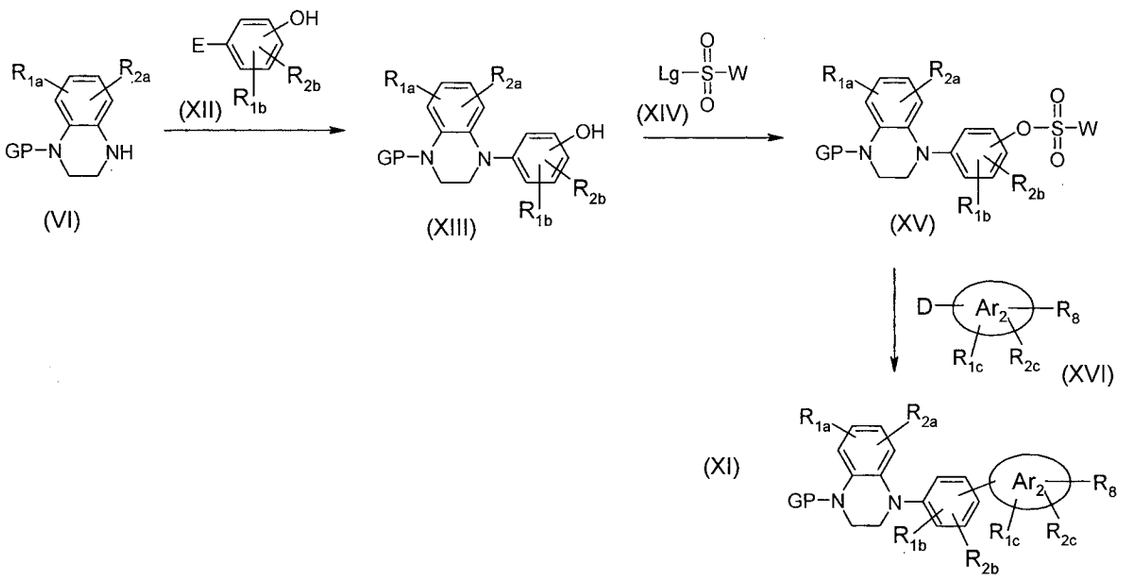
Esquema 3 :



En el esquema 3, los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por una reacción de sustitución nucleófila aromática entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (X) que presenta un grupo saliente Z (por ejemplo un halógeno o un grupo alquilsulfonilo) en presencia de una base como la sal de litio del hexametildisilazano o hidruro de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, N-metil pirrolidinona, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 4 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_1 representa un núcleo fenilo y A representa un enlace ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XI).

Esquema 4 :

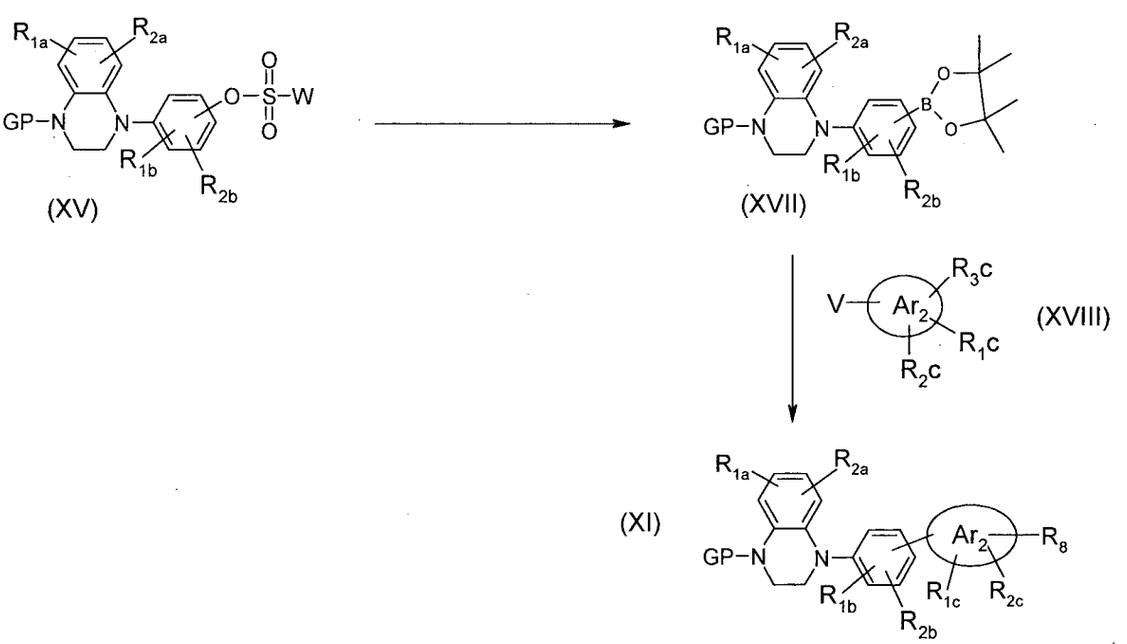


En el esquema 4, los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse por una reacción de acoplamiento entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (XII) que presenta un grupo saliente E (por ejemplo un halógeno, triflato o nanoflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como tritercbutilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de potasio o de cesio, fluoruro de potasio, tercbutilato de potasio o fosfato de potasio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, tolueno, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. La función fenol se transforma en éster sulfónico (XV) por acción de un derivado sulfónico (XIV), en el que Lg representa por ejemplo un grupo tosilato, triflato o nanoflato, tal como un anhídrido sulfónico (Lg=OSO_2W), un fluoruro de ácido sulfónico (Lg=F) o un cloruro de ácido sulfónico (Lg=Cl), en presencia de una base o de una mezcla de bases como trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina o carbonato de potasio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo, a una temperatura que varía de -78°C a 100°C. Finalmente, los derivados (XI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre un derivado (XV) y un compuesto (XVI) que presenta un grupo organometálico D (por ejemplo un derivado de boro, un derivado de estaño o un organocínquico) en presencia de una especie organometálica tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal

como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de potasio o fluoruro de potasio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 5 presenta una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (XI).

Esquema 5 :

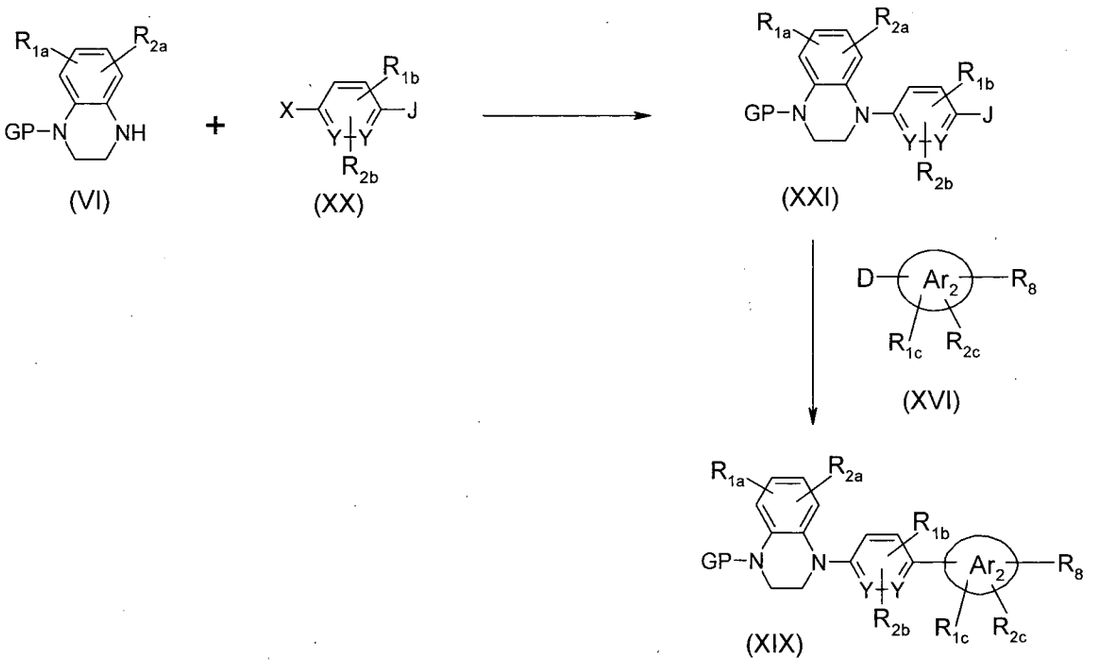


En el esquema 5, los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse por transformación de la función éster sulfónico de los compuestos (XV) en un derivado del éster borónico (XVII) por una reacción con el bispinacolatodiborano en presencia de un complejo de paladio tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocedicloropaladio (II) en presencia de una base como acetato de potasio y cloruro de litio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, dioxano o dimetilsulfóxido, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. En una segunda etapa, los derivados (XI) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre el derivado (XVII) y un compuesto (XVIII) que presenta un grupo saliente V (por ejemplo un halógeno, un triflato, un nonaflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de sodio o potasio o fluoruro de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como

dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 6 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_1 representa un núcleo piridina (uno solo de los dos átomos Y es un nitrógeno, el otro es un carbono) y A representa un enlace ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XIX).

Esquema 6 :

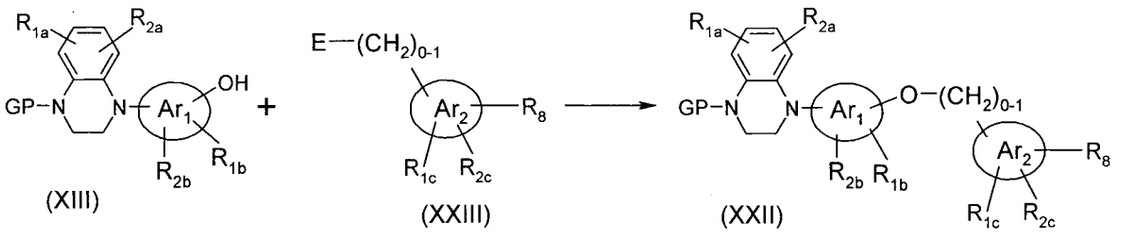


En el esquema 6, los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse por una reacción de sustitución nucleófila alifática o aromática entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (XX) que presenta un grupo saliente X (por ejemplo un átomo de flúor) y un grupo saliente J (por ejemplo un átomo de bromo) en presencia de una base como tercbutilato de potasio o hidruro de sodio en un disolvente tal como *N*-metil pirrolidinona o dimetilformamida, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Finalmente, los derivados (XIX) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre un derivado (XXI) y un compuesto (XVI) que presenta un grupo organometálico D (por ejemplo un derivado de boro, un derivado de estaño o un organocínquico) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de

potasio o de cesio, trifosfato de potasio o fluoruro de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tolueno, dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 7 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que A es un átomo de oxígeno o un grupo $-O-CH_2-$; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XXII).

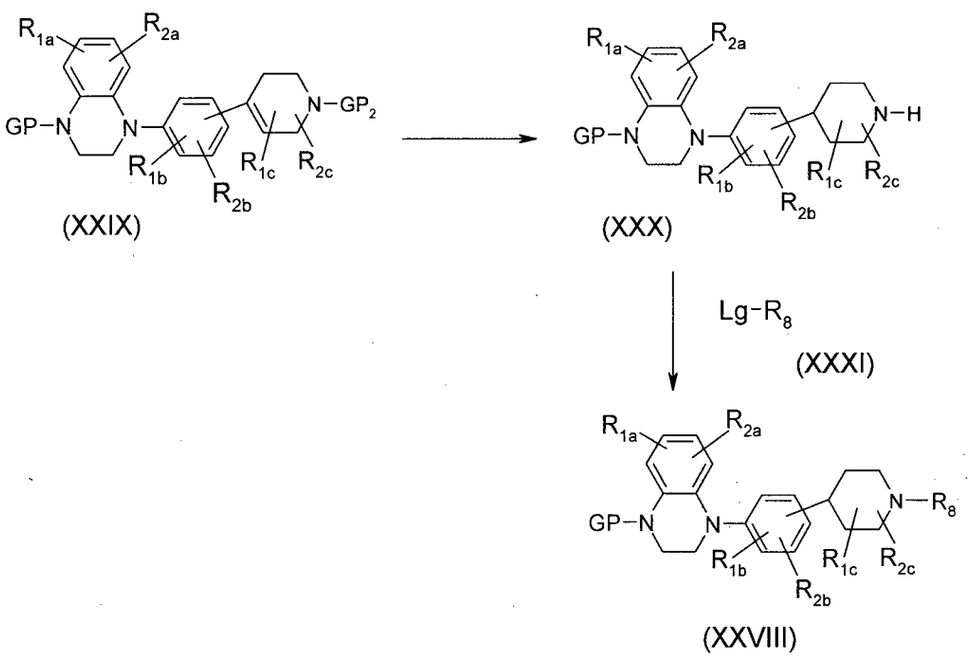
Esquema 7 :



En el esquema 7, los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse por una reacción de sustitución nucleófila alifática o aromática entre una quinoxalina de fórmula (XIII) y un derivado (XXIII) que presenta un grupo saliente E (por ejemplo un halógeno) en presencia de una base como tercbutilato de potasio, hidruro de sodio o carbonato de potasio en un disolvente tal como dimetilformamida, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 150°C. En determinados casos, durante la reacción, el grupo protector GP puede retirarse simultáneamente a la sustitución nucleófila (en particular si GP es un grupo Boc).

El esquema 8 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que A es un enlace, Ar_1 es un grupo fenilo y Ar_2 es un grupo piperidinilo ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XXVIII).

Esquema 8 :

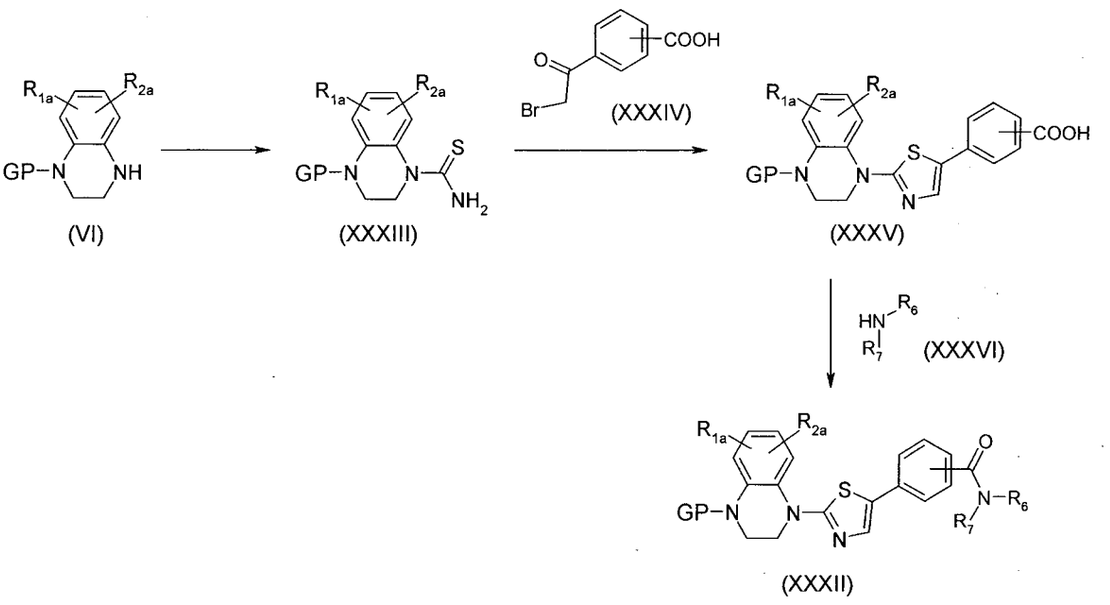


En el esquema 8, para dar lugar a los derivados (XXX) el compuesto de fórmula (XXIX), en el que la función amina de la 1,2,3,6-tetrahidropiperidina está protegida con un grupo protector GP_2 de tipo bencilo o carboxibencilo (siendo el grupo GP bien el grupo Fmoc o el grupo Boc), puede sufrir una reacción de hidrogenación del doble enlace así como hidrogenolisis del grupo protector GP_2 en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio (por ejemplo Pd 10% depositado sobre carbón o $Pd(OAc)_2$) en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol o acetato de etilo, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. En la última etapa, el compuesto (XXVIII) puede prepararse según diferentes métodos. El compuesto (XXXI) puede ser un derivado de ácido carboxílico y el derivado (XXVIII) puede obtenerse por una reacción entre (XXX) y (XXXI) en las condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, utilizando por ejemplo como agente de acoplamiento diciclocarbodiimida, hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en presencia o no de hidroxibenzo-triazol, y utilizando como base orgánica trietilamina o diisopropil-etilamina en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, diclorometano o acetonitrilo. El compuesto (XXXI) puede ser un derivado de ácido tal como un cloruro, bromuro o fluoruro de ácido, un isocianato, un cloruro de carbamoilo o un cloruro de ácido sulfónico y el derivado (XXVIII) puede obtenerse por una reacción entre (XXX) y (XXXI) en presencia de una base como trietilamina, diisopropilamina o piridina, sin disolvente o en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano,

tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida a una temperatura que varía de 0°C a 160°C. El compuesto (XXXI) puede ser una cetona y el derivado (XXVIII) puede obtenerse por una reacción de aminación reductora entre (XXX) y (XXXI) utilizando un reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia o no de un ácido de Brönsted (tal como ácido clorhídrico) o de Lewis (tal como tetraisopropóxido de titanio) en un disolvente tal como dicloroetano, diclorometano, ácido acético o metanol, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C.

El esquema 9 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que A es un enlace, Ar_1 es un grupo tiazolilo y Ar_2 es un grupo fenilo sustituido con un grupo $-CONR_6R_7$; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XXXII).

Esquema 9 :

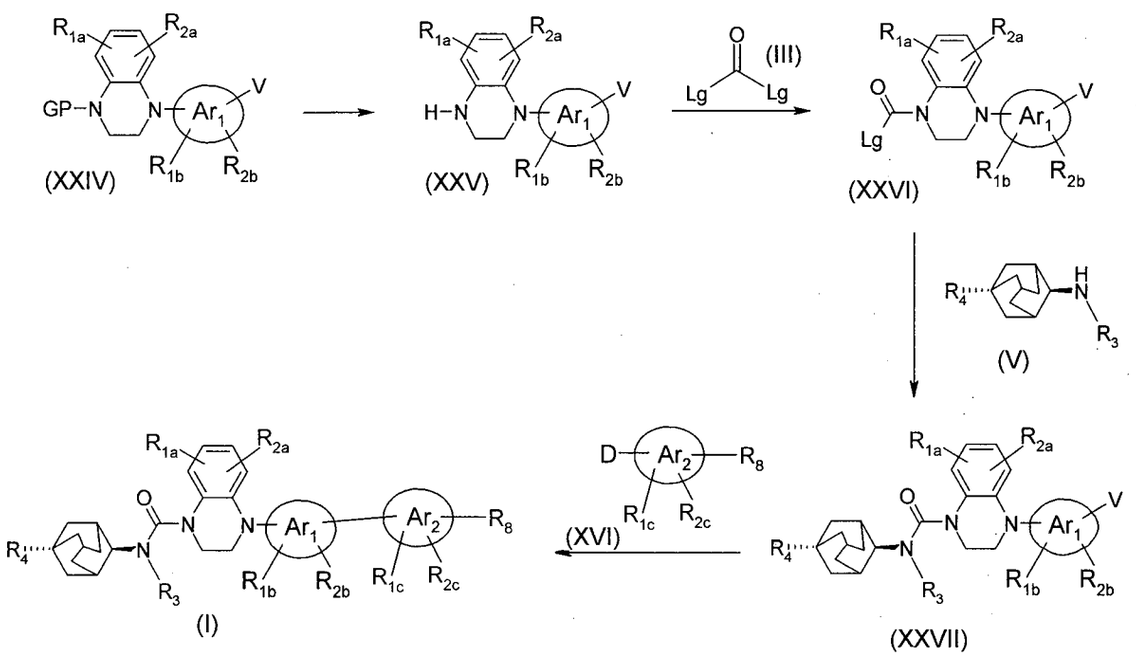


En el esquema 9, los compuestos de fórmula (XXXIII) pueden prepararse por una metodología tal como la descrita en la solicitud de patente WO 2005/007601. El derivado de tiazol (XXXV) puede obtenerse de forma clásica (véase Koti, R. S. et al., Synthetic Communications (2007), 37(1), 99-105 ; Duggineni, S. et al., Tetrahedron (2006), 62(14), 3228-3241 ; Balavoine, F. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(13), 3754-3759) por condensación del derivado tiourea (XXXIII) con un derivado de alfa bromo cetona (XXXIV) en un disolvente tal como etanol,

acetona o tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 80°C. Finalmente, el derivado (XXXII) puede obtenerse por una reacción entre (XXXV) y (XXXVI) en las condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, utilizando por ejemplo como agente de acoplamiento diciclocarbodiimida, hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en presencia o no de hidroxibenzo-triazol, y utilizando como base orgánica trietilamina o diisopropil-etilamina en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, diclorometano o acetonitrilo.

El esquema 10 detalla una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (I) en los que A representa un enlace.

Esquema 10 (Método N°2) :

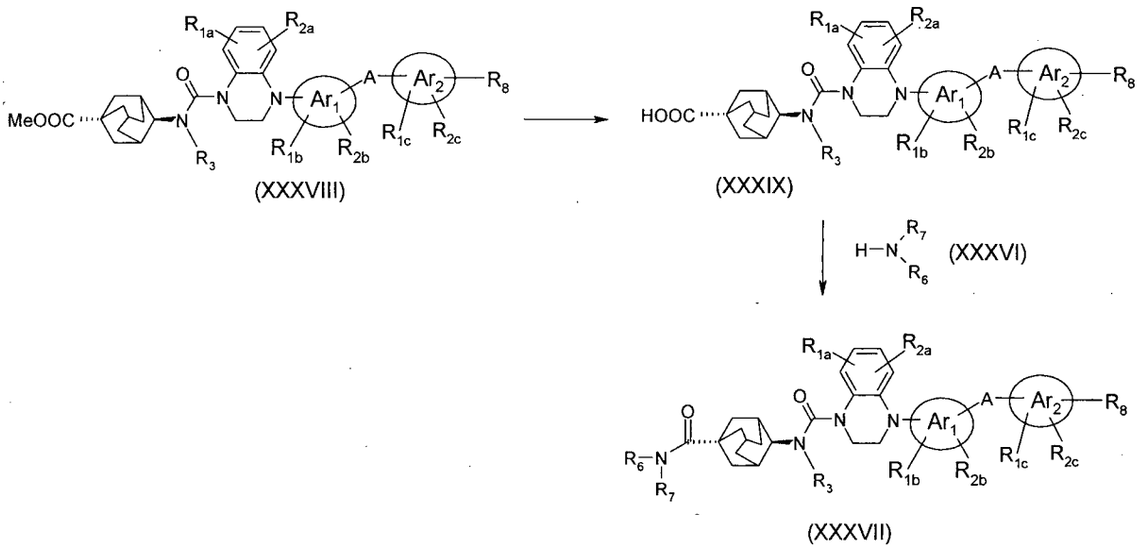


En el esquema 10, las aminas (XXV) que presentan un grupo saliente V (por ejemplo un halógeno, un triflato o un nonaflato) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XXIV) por métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica. Comprenden entre otros la utilización del ácido trifluoroacético o del ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o el éter dietílico en el caso de una protección mediante un grupo Boc, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían de –10°C a 100°C. En una etapa siguiente, los compuestos de fórmula (XXVI) pueden prepararse por reacción entre los

intermedios de fórmula (XXV) y un carbonilo de fórmula (III) que presenta dos grupos salientes Lg (elegidos por ejemplo entre los átomos de cloro o los grupos triclorometoxi, para-nitrofenilo, imidazol, o metil-imidazolio) en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Los compuestos de fórmula (XXVII) se obtienen por acoplamiento entre los derivados activados (XXVI) y las aminas (V) en presencia o no de una base como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Finalmente, los compuestos (I) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre un derivado (XXVII) y un compuesto (XVI) que presenta un grupo organometálico D (por ejemplo un derivado de boro, un derivado de estaño o un organocínquico) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio (por ejemplo cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornilfosfina), en presencia o no de una fosfina tal como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de potasio o de cesio, trifosfato de potasio o fluoruro de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tolueno, dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C, con calentamiento térmico o microondas.

El esquema 11 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_4 representa una función amida ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XXXVII).

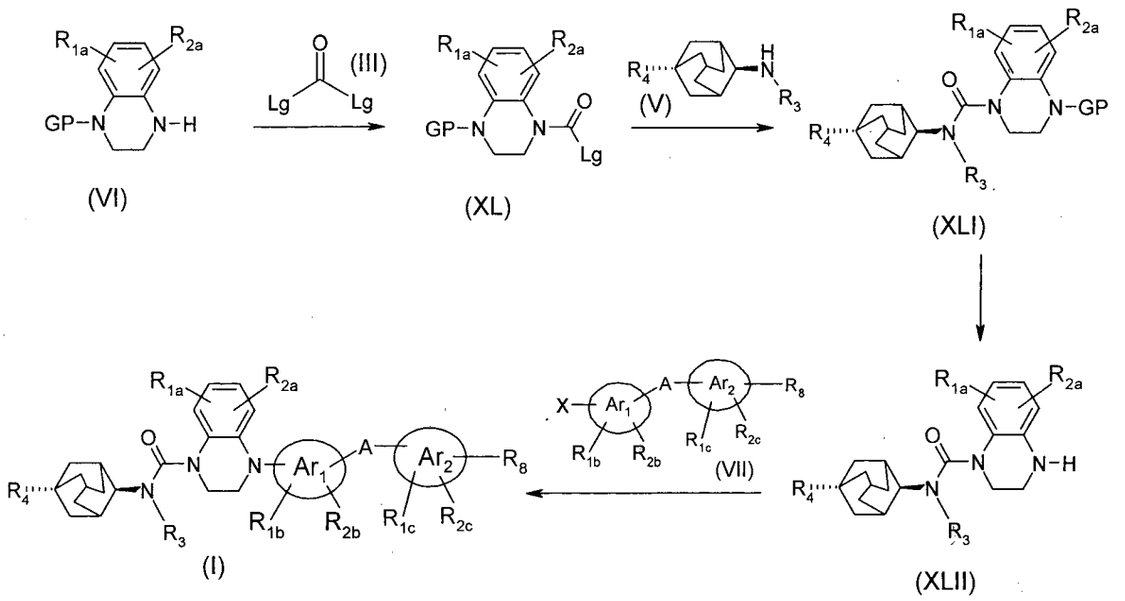
Esquema 11 (Método N°3) :



En el esquema 11, la función éster del compuesto (XXXVIII) se saponifica en función ácido mediante sosa, potasa o litina en un disolvente o mezcla de disolventes tal como un alcohol, agua o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C, para dar lugar al ácido (XXXIX). En la última etapa, el compuesto (XXXVII) puede prepararse por condensación entre el intermedio ácido de fórmula (XXXIX) y una amina (XXXVI) en las condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, utilizando por ejemplo como agente de acoplamiento diciclocarbodiimida, hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en presencia o no de hidroxibenzo-triazol, y utilizando como base orgánica trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, diclorometano o acetonitrilo.

El esquema 12 detalla una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (I).

Esquema 12 (Método N°4) :

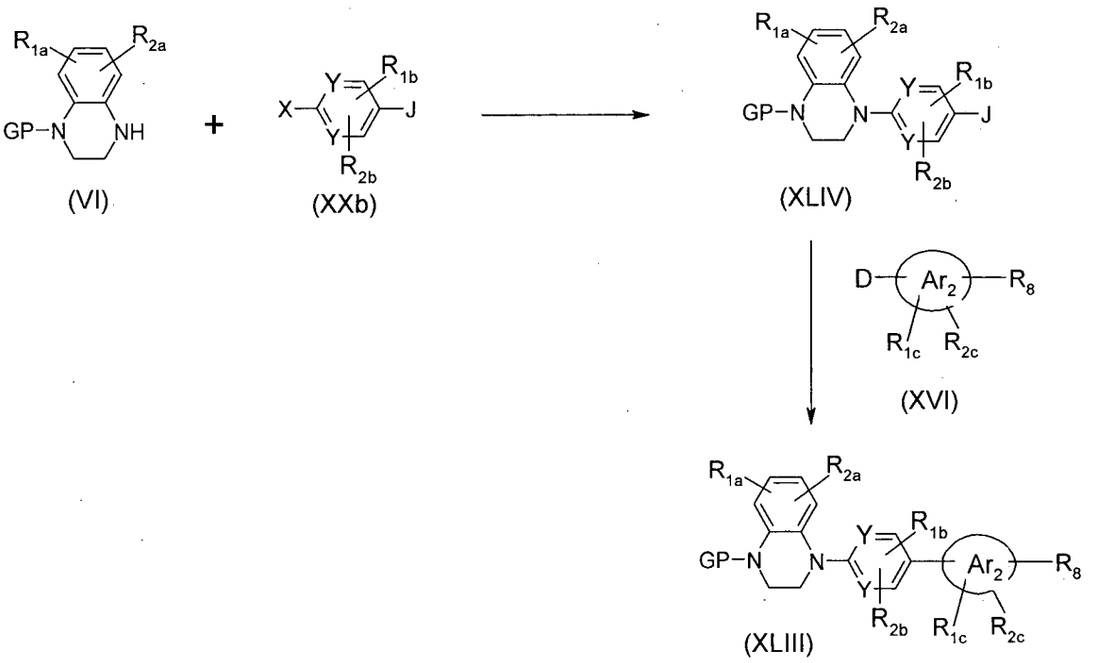


En el esquema 12, los compuestos de fórmula (XL) pueden prepararse por reacción entre los intermedios de fórmula (VI) y un carbonilo de fórmula (III) que presenta dos grupos salientes Lg (elegidos por ejemplo entre los átomos de cloro o los grupos triclorometoxi, para-nitrofenilo, imidazol, o metil-imidazolio) en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Los compuestos de fórmula (XLI) se obtienen por acoplamiento entre los derivados activados (XL) y las aminas (V) en presencia o no de una base como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Las aminas (XLII) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (XLI) por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica ; comprenden entre otros la utilización del ácido trifluoroacético o del ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico en el caso de una protección mediante un grupo Boc, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían de –10°C a 100°C. Finalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por acoplamiento entre el derivado (XLII) y un derivado (VII) que presenta un grupo saliente X (por ejemplo un halógeno, un grupo tosilato, triflato o nanoflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como tritercbutilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de

potasio, fluoruro de potasio, tercbutilato de potasio o fosfato de potasio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, tolueno, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 13 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_1 representa un núcleo piridina (uno de los dos Y es un nitrógeno, el otro es un carbono) o pirimidina (los dos Y son nitrógenos) y A representa un enlace ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XLIII).

Esquema 13:

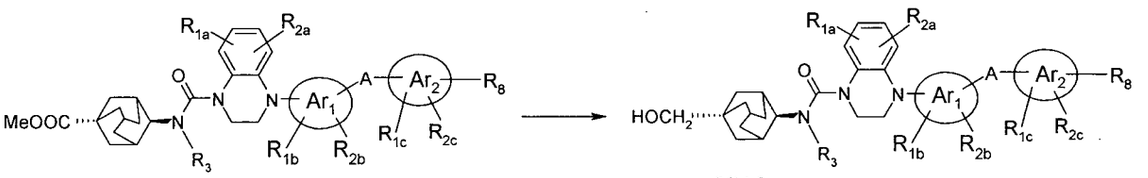


En el esquema 13, los compuestos de fórmula (XLIV) pueden prepararse por una reacción de sustitución nucleófila aromática entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (XXb) que presenta un grupo saliente X (por ejemplo un átomo de flúor, de cloro o un grupo SO_2Me) y otro grupo saliente J (por ejemplo un átomo de bromo o de yodo) en presencia de una base como tercbutilato de potasio, n-butil litio o hidruro de sodio en un disolvente tal como *N*-metil pirrolidinona, tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura que varía de -70°C a 100°C. Finalmente, los derivados (XLIII) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre un derivado (XLIV) y un compuesto (XVI) en el que D es bien un grupo organometálico (por ejemplo un derivado de boro, un derivado de estaño, un

organocínquico) bien un átomo de hidrógeno de una amina secundaria cíclica (por ejemplo Ar_2 es un derivado de piperacina o de piperidina) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como triciclohexilfosfina, tritercbutilfosfina, trifenilfosfina ó 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, en presencia de una base como carbonato de potasio o cesio, trifosfato de potasio o fluoruro de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tolueno, dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 14 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_4 representa un grupo CH_2OH ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XLV).

Esquema 14 (Método N°5) :

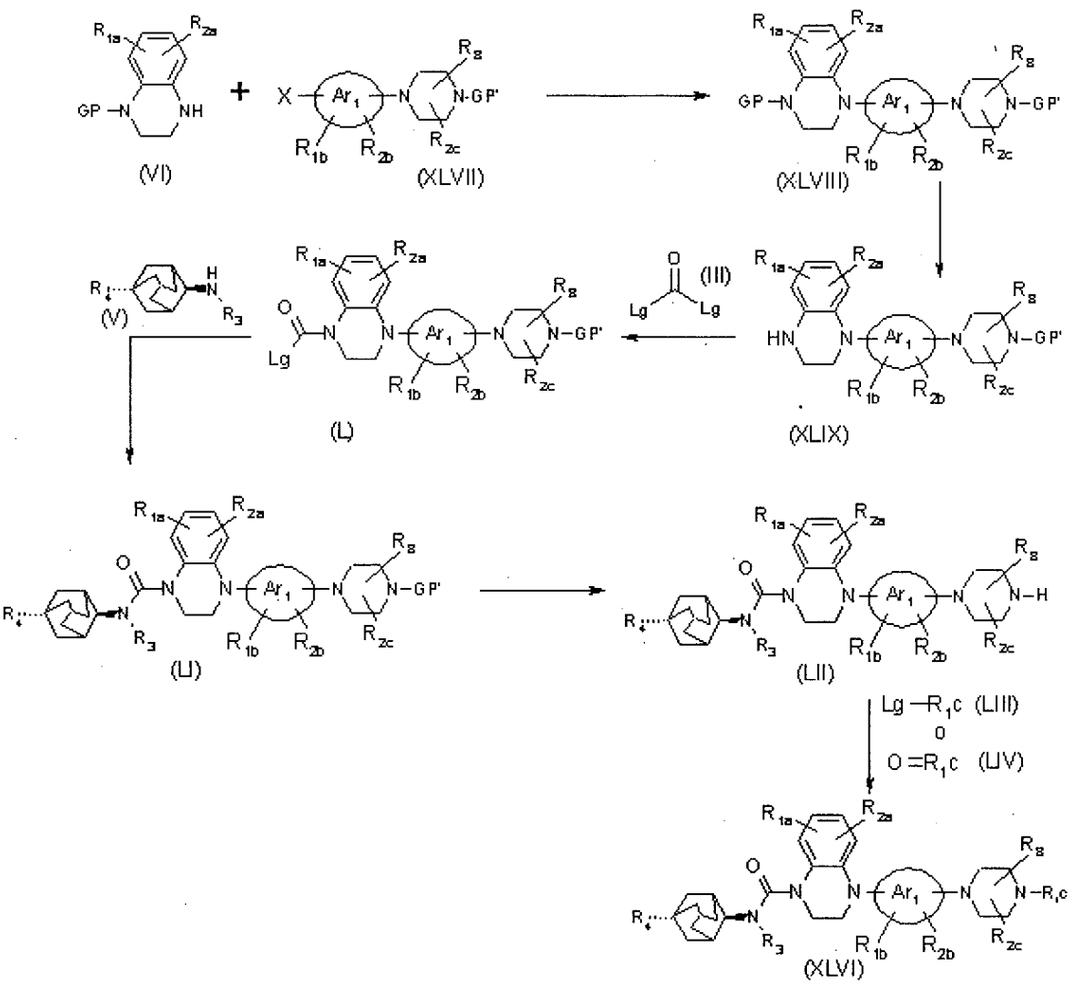


(XXXVIII) (XLV)

En el esquema 14, los derivados (XLV) se obtienen por reducción de la función éster del compuesto (XXXVIII) en función alcohol mediante un hidruro tal como $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DiBal en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano, éter o tolueno, a una temperatura que varía de -78°C a 40°C.

El esquema 15 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que Ar_2 es un grupo piperacina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre uno de los dos nitrógenos de la piperacina, R1c está conectado sobre el otro átomo de nitrógeno de la piperacina; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (XLVI). El mismo esquema de reacción puede aplicarse también a la síntesis de los compuestos en los que se ha intercambiado la posición entre R_{1c} y R_8. Los grupos $Lg\text{-}R_{1c}$ y $O{=}R_{1c}$ se reemplazan respectivamente por los grupos $Lg\text{-}R_8$ y $O{=}R_8$.

Esquema 15 (Método N°6) :



En el esquema 12, los compuestos de fórmula (XLVIII) pueden prepararse por acoplamiento entre una tetrahidro-quinoxalina monoprotegida de fórmula (VI) y un derivado (XLVII) que presenta un grupo saliente X (por ejemplo un halógeno, un grupo tosilato, triflato o nanoflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como tritercbutilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de potasio, fluoruro de potasio, tercbutilato de potasio o fosfato de potasio en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como dioxano, éter dimetílico de etilenglicol, tolueno, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Los dos compuestos (VI) y (XLVII) presentan dos funciones aminas protegidas. Para obtener una desprotección selectiva del compuesto (XLVIII) hace falta que los dos grupos protectores que llevan los compuestos (VI) y (XLVII) sean diferentes. Además, cada

grupo protector debe poder ser resistente a las condiciones de desprotección de su vecino. Por ejemplo, GP puede ser un grupo Boc o fmoc y GP' puede ser un grupo bencilo o carboxibencilo. Las aminas (XLIX) se obtienen por desprotección selectiva de los grupos GP de los compuestos de fórmula (XLVIII), por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica ; comprenden entre otros la utilización del ácido trifluoroacético o del ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico en el caso de una protección mediante un grupo Boc, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían de –10°C a 100°C. En la etapa siguiente, los compuestos de fórmula (L) pueden prepararse por reacción entre los intermedios de fórmula (XLIX) y un carbonilo de fórmula (III) que presenta dos grupos salientes Lg (elegidos por ejemplo entre los átomos de cloro o los grupos triclorometoxi, para-nitrofenilo, imidazol, o metil-imidazolio) en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Los compuestos de fórmula (LI) se obtienen por acoplamiento entre los derivados activados (L) y las aminas (V) en presencia o no de una base como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Las aminas (LII) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (LI), por ejemplo si PG' es un grupo bencilo o carboxibencilo, los métodos de desprotección posibles comprenden entre otros la utilización de hidrógeno en presencia de un catalizador derivado de paladio para realizar una reacción de hidrogenolisis, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 10 bares a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Un método alternativo para realizar una hidrogenolisis del grupo Bn o Cbz es utilizar una catálisis con paladio (por ejemplo con paladio adsorbido sobre carbón) en presencia de formiato de amonio a reflujo de un disolvente tal como metanol. En la última etapa, los compuestos (XLVI) pueden obtenerse según diferentes reacciones :

- Se puede hacer reaccionar sobre el compuesto (LII), un derivado (LIII) del tipo cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo (Lg es un átomo de cloro) en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil etilamina o piridina, con o sin disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía de 0 a 40°C.

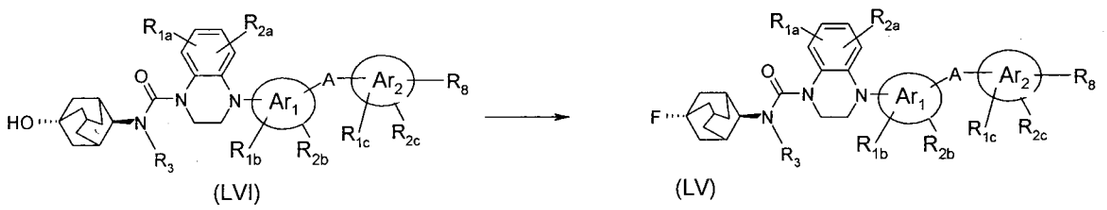
- Una reacción de alquilación también es posible entre el compuesto (LII) y un grupo alquilo (LIII) sustituido o no en los que Lg es por ejemplo un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo tosilato o triflato, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil etilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía de 0 a 80°C.

- Una reacción de aminación reductora también puede realizarse entre el compuesto (LII) y un derivado (LIV) de tipo aldehído o cetona, utilizando un reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia o no de un ácido de Brönsted (tal como ácido clorhídrico) o de Lewis (tal como tetraisopropóxido de titanio) en un disolvente tal como dicloroetano, diclorometano, ácido acético o metanol, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C.

En determinados casos, es necesaria una etapa adicional de desprotección con el fin de obtener la funcionalidad deseada sobre R_{1c} o R_8 (por ejemplo una función alcohol o amina primaria o secundaria).

El esquema 16 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R4 representa un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LV).

Esquema 16 (Método N°7) :

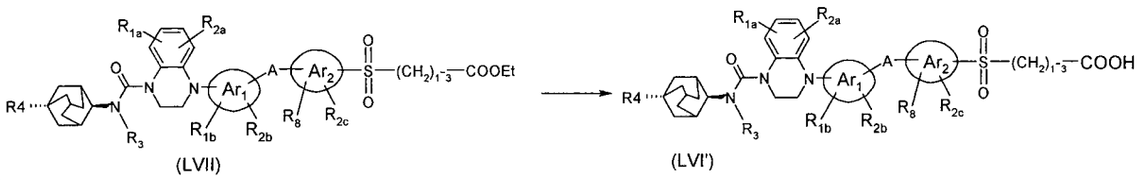


En el esquema 16, los derivados (LV) se obtienen por transformación de la función alcohol del compuesto (LVI) en átomo de halógeno tal como un átomo de flúor mediante un reactivo de halogenación tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®) en un disolvente tal como diclorometano o tolueno a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura ambiente.

El esquema 17 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_{1c} representa un grupo $-SO_2-(CH_2)_{1-3}-CO_2H$; estos compuestos se denominarán de

ahora en adelante compuestos de fórmula (LVI').

Esquema 17 (Método N°8) :

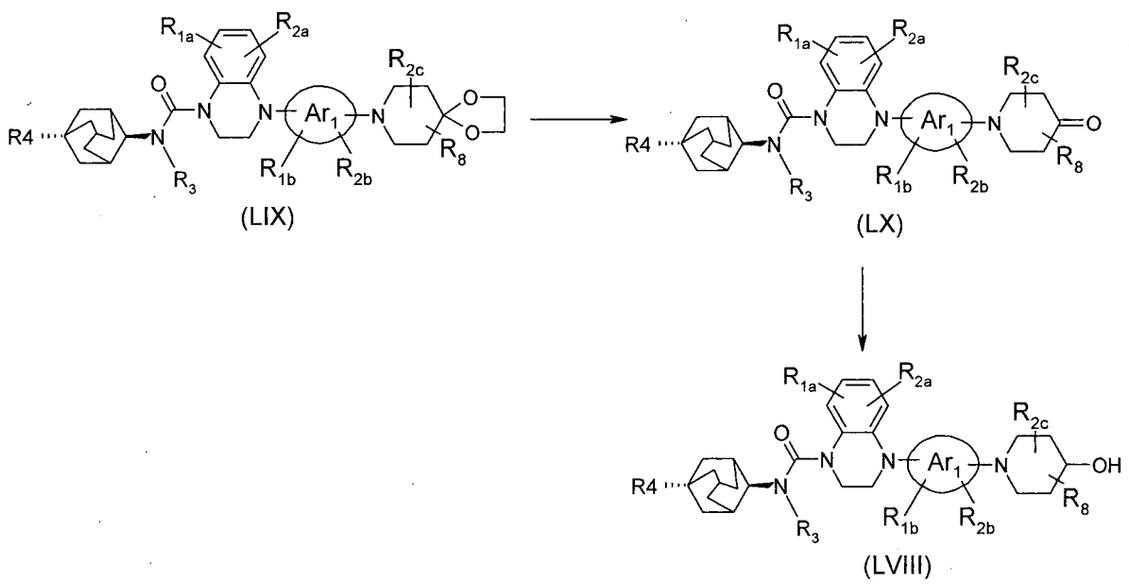


(LVII) (LVI')

En el esquema 17, los derivados (LVI) se obtienen por hidrólisis de la función éster (por ejemplo un éster etílico) del compuesto (LVII) mediante una base mineral tal como sosa, potasa o litina en un disolvente tal como un alcohol o agua a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C para dar lugar a los ácidos (LVI).

El esquema 18 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que Ar_2 es un grupo piperidina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre el nitrógeno de la piperidina, R1c es una función alcohol y está conectado en posición 4 del átomo de nitrógeno de la piperidina ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LVIII).

Esquema 18 (Método N°9) :



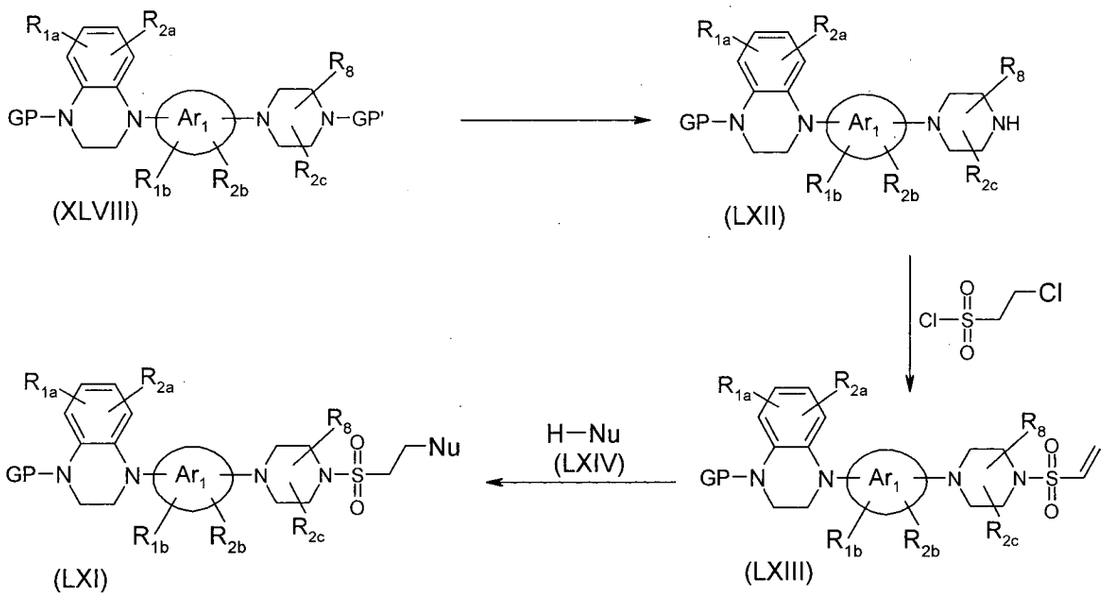
(LIX) (LX) (LVIII)

En el esquema 18, los derivados (LX) se obtienen por hidrólisis de la función acetal cíclico del compuesto (LIX) mediante un ácido tal como ácido clorhídrico en un

disolvente o mezcla de disolventes tal como agua, un alcohol, dioxano a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C para dar lugar a las cetonas (LX). La última etapa consiste en reducir el grupo carbonilo en función alcohol mediante un agente de reducción tal como un hidruro, por ejemplo borohidruro de sodio o hidruro doble de litio y de aluminio en un disolvente tal como metanol o etanol, a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente, para dar lugar a los compuestos (LVIII).

El esquema 19 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_2 es un grupo piperacina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre uno de los dos nitrógenos de la piperacina, R_{1c} es un grupo $-SO_2(CH_2)_2$-Nu (Nu es un grupo OR_5 o NR_6R_7) y está conectado sobre el otro átomo de nitrógeno de la piperacina; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXI).

Esquema 19 :

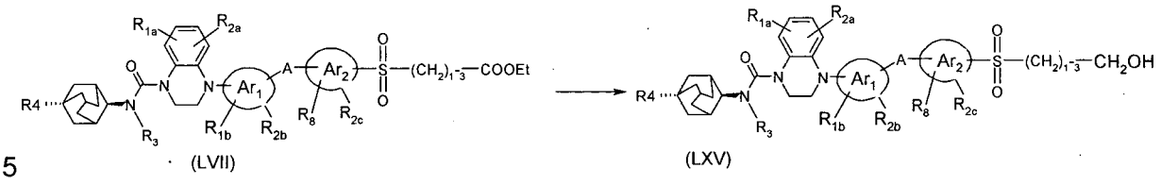


En el esquema 19, los compuestos de fórmula (LXII) pueden obtenerse por una desprotección selectiva del grupo GP' respecto al grupo GP. Por ejemplo, si GP es un grupo Boc y GP' es un grupo CBz, una reacción de hidrogenolisis del derivado (XLVIII) realizada por ejemplo bien bajo presión de hidrógeno bien con formiato de amonio con una catálisis con paladio da lugar al derivado monoprotegido (LXII). En la etapa siguiente el compuesto (LXIII) se obtiene poniendo a reaccionar el derivado (LXII) con

el cloruro del ácido 2-cloroetanosulfónico según las condiciones descritas por Golding et al .en el artículo Org. Biomol. Chem., 2007, 5, (132-138). Los intermedios (LXI) se obtienen finalmente después de una reacción del tipo Michael entre el derivado (LXIII) y los nucleófilos H-Nu (LXIV). Los nucleófilos (LXIV) pueden ser de diferentes naturalezas como aminas secundarias, alcoholes o ftalamidas y la reacción puede realizarse en las condiciones descritas por B.T. Golding et al. en el artículo Org. Biomol. Chem.,2007, 5, (132-138) o por J. Marchand-Brynaert en el artículo Tet. 1996, 52, (5591-5606).

El esquema 20 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_{1c} representa un grupo $-SO_2(CH_2)_{2-3}CH_2OH$; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXV).

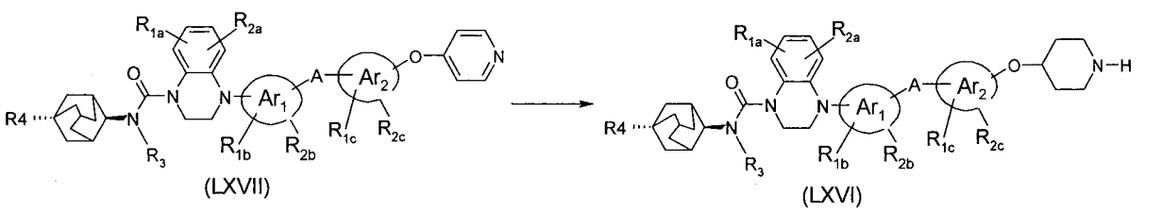
Esquema 20 (Método N°10) :



En el esquema 20, los derivados (LXV) se obtienen por reducción de la función éster del compuesto (LVII) en función alcohol mediante un agente de reducción tal como un hidruro por ejemplo $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DIBAL en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano, éter o tolueno, a una temperatura que varía de -78°C a 40°C.

El esquema 21 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_8 representa un grupo 4-hidroxipiperidina y R_8 está conectado a Ar_2 por el átomo de oxígeno ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXVI).

Esquema 21 (Método N°11) :

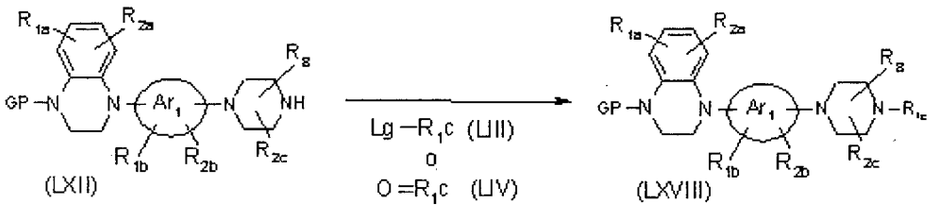


En el esquema 21, los derivados (LXVI) se obtienen por reducción del núcleo piridina

en piperidina del compuesto (LXVIII) mediante un catalizador tal como un derivado de paladio o de platino en presencia o no de un ácido tal como ácido para tolueno sulfónico, HCl o H_2SO_4, bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 50 bares en un disolvente o mezcla de disolventes como un alcohol o agua.

El esquema 22 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_2 es un grupo piperacina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre uno de los dos nitrógenos de la piperacina, R_{1c} está conectado sobre el otro átomo de nitrógeno de la piperacina; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXVIII).

Esquema 22 :

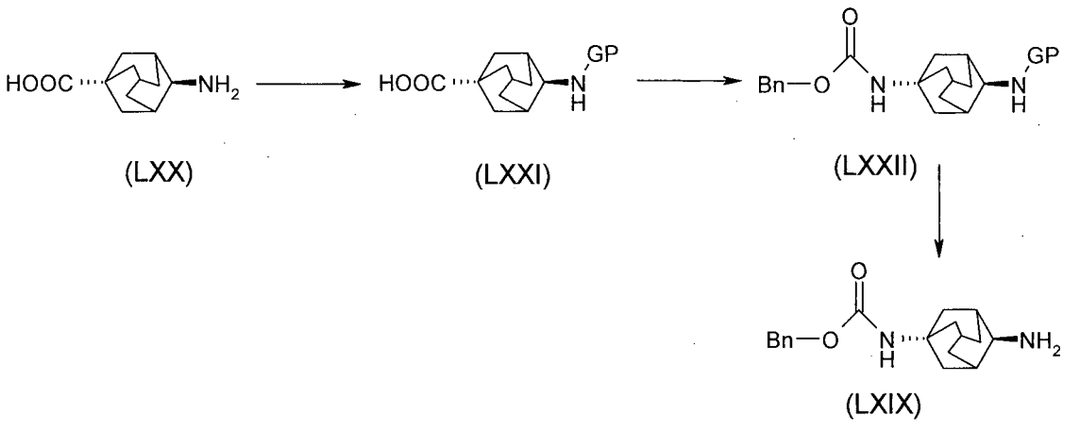


Los compuestos (XLVIII) pueden obtenerse según diferentes reacciones :

- Se puede hacer reaccionar sobre el compuesto (LXII), un derivado (LIII) del tipo cloruro de sulfonilo, cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo (Lg es un átomo de cloro) en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil etilamina o piridina, con o sin disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía de 0 a 40°C.
- Una reacción de alquilación también es posible entre el compuesto (LXII) y un grupo alquilo (LIII) sustituido o no en los que Lg es por ejemplo un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo tosilato o triflato, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropil etilamina, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura que varía de 0 a 80°C.
- Una reacción de aminación reductora también puede realizarse entre el compuesto (LXII) y un derivado (LIV) de tipo aldehído o cetona, utilizando un reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio, en presencia o no de un ácido de Brönsted (tal como ácido clorhídrico) o de Lewis (tal como tetraisopropóxido de titanio) en un disolvente tal como dicloroetano, diclorometano, ácido acético o metanol, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C.

El esquema 23 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (V) en los que R_3 es un hidrógeno y R_4 es un grupo carbamato de bencilo ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXIX).

Esquema 23 :



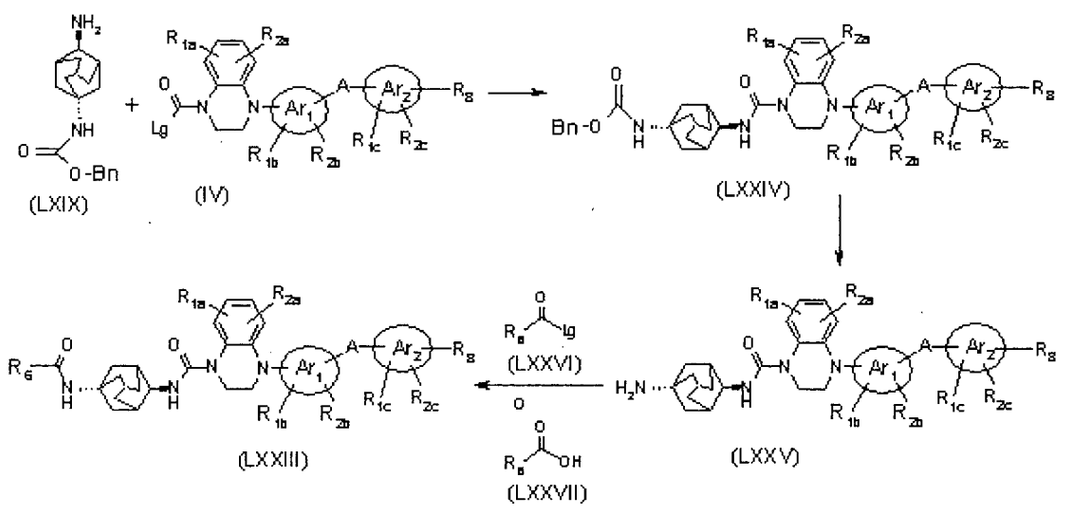
(LXX) (LXXI) (LXXII)

(LXIX)

En el esquema 23, los derivados (LXXI) se obtienen por protección de la función amina del derivado (LXX), por ejemplo con un grupo Boc mediante los métodos conocidos por el experto en la técnica. En una segunda etapa, la función ácido de los derivados (LXXI) sufre una reacción de Curtius tal como por ejemplo la descrita con los derivados de adamantano en Maison et al. J.Org.Chem. 2008 p1056 o en Broadhurst et al. J.Med.Chem. 2004 p 4975. Las aminas (LXIX) se obtienen por desprotección de la función amina de los compuestos de fórmula (LXXII), por los métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica ; comprenden entre otros la utilización del ácido trifluoroacético o del ácido clorhídrico en diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano o éter dietílico en el caso de una protección mediante un grupo Boc, y piperidina para un grupo Fmoc, a temperaturas que varían de –10°C a 100°C.

El esquema 24 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_3 es un hidrógeno y R_4 un grupo $-NHCOR_6$, estos compuestos se denominan de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXIII).

Esquema 24 (Método N°12) :

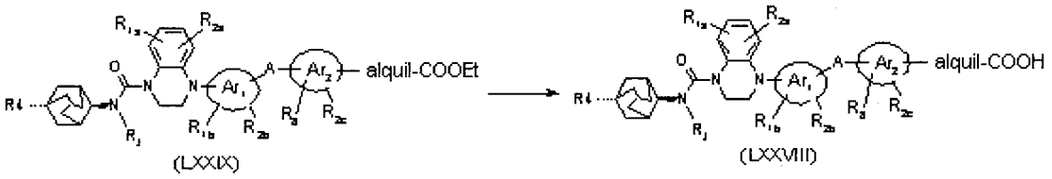


En el esquema 24, los derivados (LXXIV) se obtienen por acoplamiento entre los derivados activados (IV) y la amina (LXIX) en presencia o no de una base como trietilamina o carbonato de potasio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. Las aminas (LXXV) se obtienen por desprotección de la función carboxibencilo. Los métodos de desprotección posibles comprenden entre otros la utilización de hidrógeno en presencia de un catalizador derivado de paladio para realizar una reacción de hidrogenolisis, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, bajo una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 10 bares a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C. Un método alternativo para realizar una hidrogenolisis del grupo Cbz es utilizar una catálisis con paladio (por ejemplo con paladio adsorbido sobre carbón) en presencia de formiato de amonio a reflujo de un disolvente tal como metanol. En la última etapa, la formación del enlace amida de los compuestos (LXXIII) puede obtenerse bien por la reacción de las aminas (LXXV) con un derivado de ácido de fórmula (LXXVI) que presenta un grupo saliente Lg (por ejemplo un átomo de cloro, un grupo triclorometoxi, un grupo para-nitrofenilo, un grupo imidazol, o metil-imidazolio) en presencia de una base como trietilamina o diisopropilamina en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C ; bien por condensación entre los ácidos de fórmula (LXXVII) y las aminas (LXXV) en las condiciones de acoplamiento peptídico clásicas, utilizando por ejemplo como agente de acoplamiento diciclocarbodiimida, hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o

hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en presencia o no de hidroxibenzo-triazol, y utilizando como base orgánica trietilamina o diisopropil-etilamina en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, diclorometano o acetonitrilo.

El esquema 25 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_{1c} representa un grupo –Alquil-CO_2H ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXVIII).

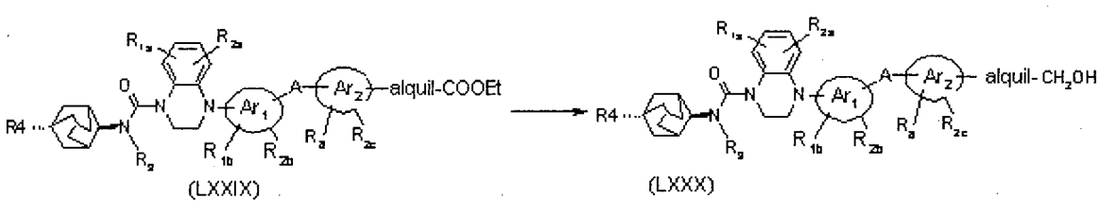
Esquema 25 (Método N°13) :



En el esquema 25, los derivados (LXXVIII) se obtienen por hidrólisis de la función éster (por ejemplo un éster etílico) del compuesto (LXXIX) mediante una base mineral tal como sosa, potasa o litina en un disolvente tal como un alcohol o agua a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C.

El esquema 26 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_{1c} representa un grupo –Alquil-CH_2OH ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXX).

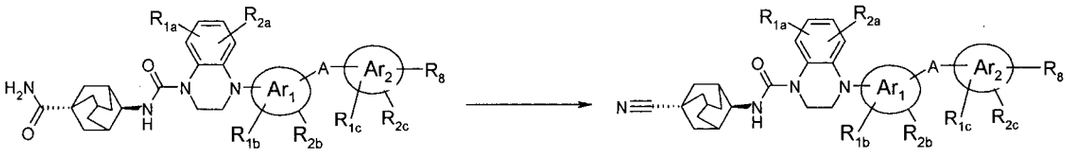
Esquema 26 (Método N°14) :



En el esquema 26, los derivados (LXXX) se obtienen por reducción de la función éster del compuesto (LXXIX) en función alcohol mediante un agente de reducción tal como un hidruro por ejemplo $LiAlH_4$, $LiBH_4$, DIBAL en un disolvente o mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano, éter o tolueno, a una temperatura que varía de -78°C a 40°C.

El esquema 27 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_3 es un hidrógeno y R_4 un grupo –CN, estos compuestos se denominan de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXXI).

Esquema 27 (Método N°15) :

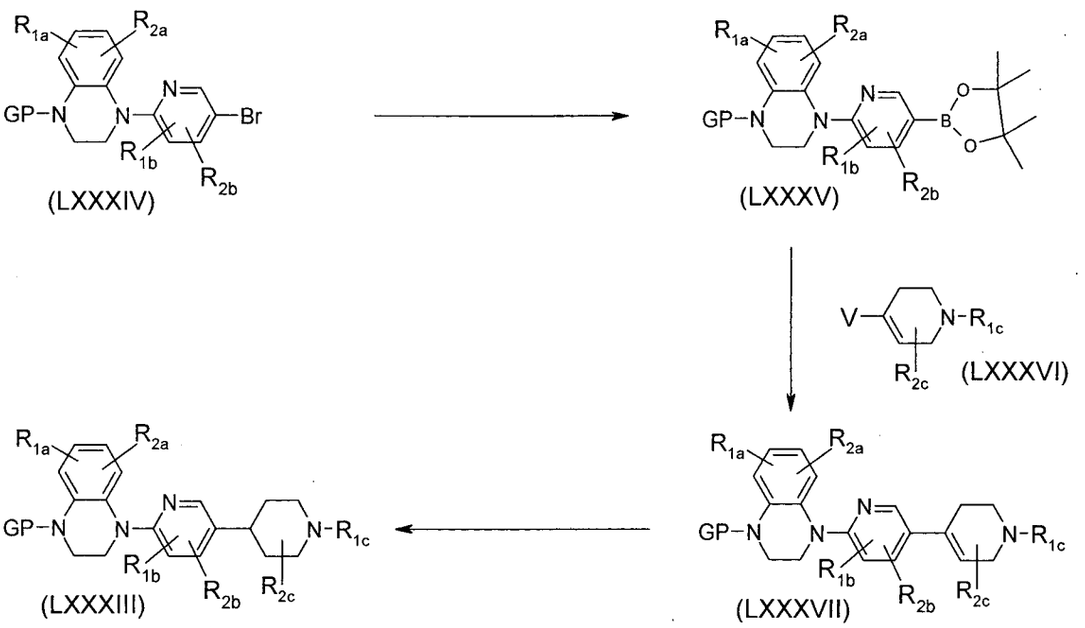


(LXXXII) (LXXXI)

En el esquema 27, los derivados (LXXXI) se obtienen por deshidratación de la función amida primaria del compuesto (LXXXII) en función nitrilo mediante un agente de deshidratación tal como anhídrido trifluoroacético, anhídrido trifluorometanosulfónico, $SOCl_2$, $POCl_3$, P_2O_5 en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, dioxano, dicloroetano, dimetilformamida, en presencia o no de una base tal como piridina o trietilamina a una temperatura que varía de -0°C a 70°C.

El esquema 28 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que A es un enlace, Ar_1 es un grupo piridina y Ar_2 es un grupo piperidinilo ; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXXIII).

Esquema 28:



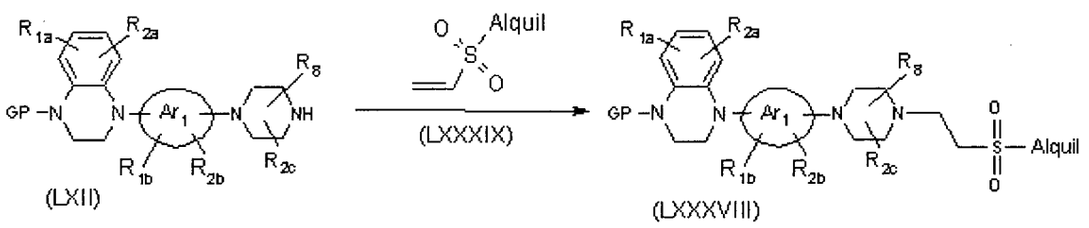
(LXXXIV) (LXXXV) (LXXXVI)

(LXXXIII) (LXXXVII)

En el esquema 27, los compuestos de fórmula (LXXXV) pueden prepararse por transformación de la función bromo de los compuestos (LXXXIV) en un derivado del éster borónico (LXXXV) por una reacción con el bispinacolatodiborano en presencia de un complejo de paladio tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocedicloropaladio (II) en presencia de una base como acetato de potasio y cloruro de litio en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, dioxano o dimetilsulfóxido, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. En una segunda etapa, los derivados (LXXXVII) pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento entre el derivado (LXXXV) y un compuesto (LXXXVI) que presenta un grupo saliente V (por ejemplo un halógeno, un triflato, un nonaflato) en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio, en presencia o no de una fosfina tal como triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base como carbonato de sodio o potasio o fluoruro de potasio, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como dioxano, dimetilformamida, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano o agua, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 100°C. En la última etapa, el enlace doble del compuesto (LXXXVII) sufre una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador organometálico tal como un derivado de paladio (por ejemplo Pd 10% depositado sobre carbón o Pd(OAc)2) en un disolvente o mezcla de disolventes tal como metanol, etanol o acetato de etilo, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a 80°C.

El esquema 29 detalla una síntesis de los compuestos de fórmula (VIII) en los que Ar_2 es un grupo piperacina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre uno de los dos nitrógenos de la piperacina, R1c es un grupo alquil sulfona conectado sobre el otro átomo de nitrógeno de la piperacina; estos compuestos se denominarán de ahora en adelante compuestos de fórmula (LXXXVIII).

Esquema 29:



En el esquema 29, los derivados (LXXXVIII) se obtienen por una reacción del tipo

Michaël entre el compuesto (LXII) y el aceptor de Michaël (LXXXIX) en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como un alcohol a una temperatura que varía de 0°C a la temperatura ambiente para dar lugar a los derivados (LXXXVIII).

En los esquemas anteriores, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que en ella se describen, o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (II), (IV), (XXVII), (XXXIX), (XXXVIII), (XLI), (XLII), (LI), (LII), (LVI), (LVII), (LX), (LXIII), (LXVII), (LXXIV), (LXXV) definidos anteriormente. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

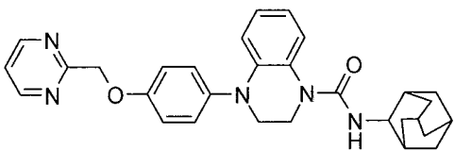
Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes :

°C	Grados Celsius
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
h	hora(s)
H_2	dihidrógeno
H_2O	agua
HCl	ácido clorhídrico
K_2CO_3	Carbonato de potasio
LC/MS	cromatografía líquida/ espectrometría de masas
ml o mL	mililitro(s)
mmol	milimol(es)

MHz	MegaHercio
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
N	normal
NMP	N-metilmorfolina
$NaHCO_3$	Hidrógenocarbonato de sodio
Pd/C	Paladio sobre carbón
P_2O_5	pentóxido de fósforo
ppm	partes por millón
psi	libra por pulgada al cuadrado
SO_2	dióxido de azufre

Ejemplo 1 : adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n° 3)



1.1: Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,3 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, 0,183 g de 4-bromofenol, 0,0079 g de complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornilfosfina, 0,363 g de trifosfato de potasio en 3,4 ml de éter dimetílico de etilenglicol bajo atmósfera inerte. Se añaden 4,16 ml de litio bis(trimetilsilil)amida y 2,17 ml de éter dimetílico de etilenglicol. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 4h. Después de enfriar, el medio de reacción se recoge con diclorometano. Se añade una disolución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta pH 1, el pH se lleva a 8 con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar a sequedad, el producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 2,5%. Se obtienen 0,34 g del éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+ = 327$

1.2: 1-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 0,3 g del éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 4,6 ml de dimetilformamida bajo nitrógeno. Se añaden 0,167 g de 2(clorometil)-pirimidina y 0,508 g de carbonato de potasio. El medio de reacción se calienta a 100°C durante 4 h. Se añaden 0,254 g de carbonato de potasio y el calentamiento se mantiene 1h30. Después de hidrolizar, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo hasta agotamiento de la fase acuosa. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 9/1. Se obtienen 0,095 g de 1-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

$M+H^+ = 319$

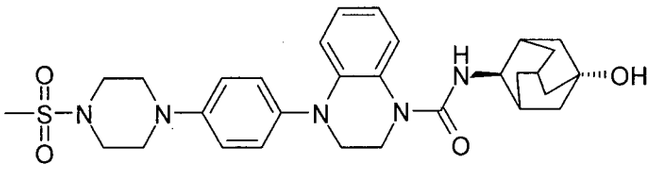
1.3: adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,095 g de 1-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 3 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,09 ml de trietilamina y 0,031 g de trifosgeno. Se agita 2h30 a temperatura ambiente, se añaden 0,01 g de trifosgeno y la agitación se mantiene 2h. Se añaden 0,12 ml de trietilamina y 0,062 g de hidrocloruro de adamantan-2-ilamina. La agitación se mantiene 1h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo hasta agotamiento de la fase acuosa. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 9/1. Se obtienen 0,03 g de adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, que se tritura en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter.

Punto de fusión = 123-125°C ; $M+H^+ = 496$; RMN ^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 1,91 (dl, J=12Hz, 2H) ; 1,66-1,97 (m, 11H); 2,09 (dl, J=12Hz, 2H) ; 3,69 (m, 4H) ; 4,72 (s, 2H); 6,4 (m, 1H) ; 6,64-6,53 (m, 3H); 7,07 (m, J = 9Hz, 2H) ; 7,15 (m, J = 9Hz, 2H) ; 7,39 (t, J = 4.9Hz, 1H) ; 7,76 (d, J=7Hz,1H), 8,79 (d, J=4,8Hz, 2H).

<u>Ejemplo 2</u> : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

(compuesto n°9)



2.1: 1-(4-bromo-fenil)-4-metanosulfonil-piperacina

A una disolución de 20 g de 1-(4-bromo-fenil)-piperacina y de 17,34 ml de trietilamina en 394 ml de diclorometano se añaden 7,7 ml de clorúro de metano sulfonilo. El medio de reacción se pone con agitación durante 4h a temperatura ambiente. Se añade agua y la fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar lugar a 26,2 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-metanosulfonil-piperacina. El producto se utiliza tal cual sin más purificación.

$M+H^+ = 321,4$

2.2: Éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

A una disolución de 19,23 g de carbamato de 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-*terc*-butilo y de 26,2 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-metanosulfonil-piperacina en 410 ml de xileno se añaden 11,8 g de *terc*-butilato de sodio, 0,737 g de diacetato de paladio y 0,664 g de tri-terc-butilfosfina. El medio de reacción se calienta a 150°C durante 4h y se añaden agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El resto se cromatografía en gel de sílice con un gradiente de mezcla de heptano/acetato de etilo 8/2 a 0/1. Se obtienen 31,5 g de éster *terc*-butílico del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+ = 473,0$

2.3: 1-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 31,5 g del éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 400 ml de diclorometano y se añaden 333 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Después de 16h de agitación bajo atmósfera inerte, los disolventes se evaporan bajo presión reducida. Se añaden agua, una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio y diclorometano. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora

bajo presión reducida. Se obtienen 23,2 g de 1-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina. El producto se utiliza tal cual sin más purificación. $M+H^+ = 373,5$

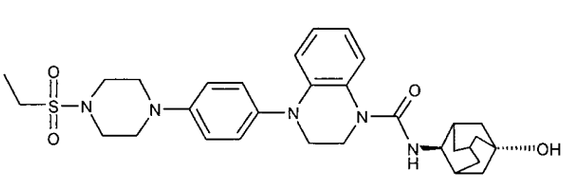
2.4 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,6 g de 1-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 5 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,45 ml de trietilamina y 0,192 g de trifosgeno. Se agita 3 h a temperatura ambiente, se añaden 15 ml de dimetilformamida, 0,45 ml de trietilamina y 0,427 g de hidrocloruro de 4-amino-adamantan-1-ol y la agitación se mantiene 18h. Después de hidrolizar, el medio de reacción se extrae con acetato de etilo hasta agotamiento de la fase acuosa. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol y acetato de etilo en diclorometano que varía de 0/0/1 a 2,5/0,5/7. Se obtienen 0,24 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, que se tritura en una mezcla de acetato de etilo y diisopropiléter.

Punto de fusión = 160 °C ; $M+H^+ = 566$; RMN ^1H (DMSO, 400 MHz), δ (ppm) : 1,38 (dl, J=12Hz, 2H) ; 1,58-1,737 (m, 9H); 2,02 (m, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,27 (m, 8H) ; 3,53 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 5,95 (d, J=6,1Hz), 6,52 (dd, J=8,2 y 1,3Hz, 1H) ; 6,67 (m, J=7,5 y 1,4 Hz, 1H) ; 6,84 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 7,05 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,16 (m, J = 9Hz, 1H) ; 7,28 (d, J=7,9 y 1,5 Hz,1H).

<u>Ejemplo 3</u> : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

(compuesto n°34)



3.1: Éster bencílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperacina-1-carboxílico

Se ponen 5 g de 4-bromofenilpiperacina en un matraz de tres bocas de 500 ml, bajo atmósfera nitrogenada. Se añaden 4,34 ml de trietilamina. Se enfría en un baño de

hielo y se añaden 3,24 ml de cloroformiato de bencilo. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Se diluye con diclorometano y se hidroliza suavemente. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución de NaCl saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran en vacío. Se obtienen 8,43 g de Éster bencílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperacina-1-carboxílico.

$M+H^+=376$

3.2: Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 8,43 g de éster bencílico del ácido 4-(4-bromo-fenil)-piperacina-1-carboxílico en un matraz de tres bocas de 500 ml, bajo atmósfera nitrogenada. Se añaden 170 ml de o-xileno anhidro, 5,01 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, 3,08 g de terc-butilato de sodio seguidos de 0,48 g de acetato de paladio y se termina con 0,53 ml de tri-terc-butilfosfina. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 150°C. El calentamiento se para y se vuelve a temperatura ambiente. Se evapora el o-xileno y se recoge la mezcla con acetato de etilo antes de filtrarla sobre celite. Se lava la fase orgánica con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran en vacío. Se obtienen 8,9 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico después de purificar en columna de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente heptano/acetato de etilo que varia de 95/5 a 60/40).

$M+H^+=529$

3.3 : Éster bencílico del ácido 4-[4-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenil]-piperacina-1-carboxílico

Se ponen 8,9 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 220 ml de diclorometano. Se añaden lentamente a 0°C, 55 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita durante 5 minutos en frío y se deja que la mezcla suba a temperatura ambiente. Se agita 18 h a temperatura ambiente y se diluye la mezcla de reacción con diclorometano. Se añade una disolución acuosa saturada en carbonato de sodio y se continúa con carbonato de sodio sólido hasta pH=7-8. Se extrae la fase acuosa con

diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran en vacío. Se obtienen 7,2 g de Éster bencílico del ácido 4-[4-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenil]-piperacina-1-carboxílico en forma de un aceite.

$M+H^+$=429

3.4 : Éster bencílico del ácido trans-4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico

En un matraz de tres bocas de 250 ml bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se introducen 4 g de Éster bencílico del ácido 4-[4-(3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-fenil]-piperacina-1-carboxílico en 93 ml de diclorometano anhidro. Se añaden a 0°C, 5,2 ml de trietilamina. Se añaden 1,11 g de trifosgeno. Se agita 1 h a temperatura ambiente y se añaden 1,56 g de trans-4-Amino-adamantan-1-ol y 15 ml de dimetilformamida anhidra. Se agita 18 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se recoge con agua. Se diluye con diclorometano, se lava con agua y con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se evaporan a sequedad. Se obtienen 2,34 g de Éster bencílico del ácido trans-4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico.

$M+H^+$=622

3.5 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 4,1 g de éster bencílico del ácido trans-4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico en un matraz de tres bocas de 250 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden 66 ml de metanol y 1,66 g de formiato de amonio seguidos de 1,40 g de Pd/C 10% (50% en agua). La mezcla se lleva a reflujo de metanol durante una hora y se vuelve a llevar a temperatura ambiente. Se filtra bajo atmósfera inerte sobre filtro Whateman y se lava varias veces con metanol. El metanol se evapora bajo presión reducida. Se recoge con diclorometano y se lava la fase orgánica con un mínimo de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 3,15 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

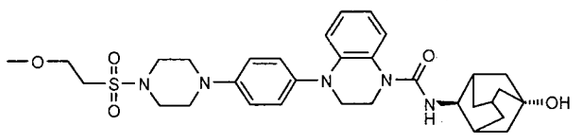
$M+H^+$=488

3.6 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,2 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de 25 ml. Se añaden 4 ml de diclorometano, 0,09 ml de trietilamina y finalmente 0,04 ml de cloroetilsulfonilo. La mezcla de reacción se agita 18 h a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se lava con una disolución acuosa de HCl 1N. Se extrae la fase acuosa con diclorometano y se reagrupan las fases orgánicas. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 0,21 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco, después de purificar en columna de sílice eluyendo con un gradiente heptano/acetato de etilo que varía de 95/5 a 40/60 y de cristalización en éter etílico.

Punto de fusión = 138-160°C ; $M+H^+$ = 579 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H) ; 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H) ; 6,67 (m, J = 7,8 y 1,4 Hz, 1H) ; 6,52 (dd, J = 8,2 y 1,3 Hz, 1H) ; 5,94 (d, J = 6,1 Hz, 1H) ; 4,4 (s, 1H); 3,79 (m, 2H) ; 3,71 (m, 1H); 3,53 (m, 2H) ; 3,36-3,27(m, 4H) ; 3,24 (m, 4H) ; 3,13 (q, J = 7,9 Hz, 2H) ; 2,08-1,96 (m, 3H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,38 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7,9 Hz, 3H).

<u>Ejemplo 4</u> : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans- 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico
(compuesto n°63)



4.1 : Éster terc-butílico del ácido 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 3,5 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de tres bocas de 250 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden 66 ml de MeOH y 1,67 g de formiato de amonio seguidos de 1,41 g de Pd/C 10% (50% en agua). La mezcla se lleva a reflujo de

metanol durante una hora treinta y se vuelve a llevar a temperatura ambiente. Se filtra bajo atmósfera inerte sobre filtro Whateman y se lava varias veces con metanol. Se evapora el metanol bajo presión reducida. La mezcla se recoge con diclorometano y la fase orgánica se lava con un mínimo de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 2,5 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

$M+H^+=395$

4.2 : Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-etenosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 2 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de 250 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden 72 ml de diclorometano anhidro y se añaden a 0°C, 1,22 ml de cloroetilclorosulfonilo y 3,67 ml de trietilamina. Se deja que la mezcla de reacción suba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita 3 h a temperatura ambiente antes de diluirla con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 1,01 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-etenosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco, después de purificar en columna de sílice eluyendo con un gradiente heptano/acetato de etilo que varia de 95/5 a 40/60.

$M+H^+=485$

4.3 : Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,3 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-etenosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de tres bocas de 100 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden lentamente 23,5 ml de metanolato de sodio 0,5N en metanol. Se agita 1 h a reflujo (65°C) y se para el calentamiento. El metanol se evapora y la mezcla se recoge con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre

sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran en vacío. Se obtienen 0,3 g de Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco.

$M+H^+$=517

4.4 : 1-{4-[4-(2-Metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 0,35 g de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 7 ml de diclorometano. Se añaden a 0°C, lentamente 2,5 ml de una disolución de HCl 4N en dioxano. Se agita durante 5 minutos en frío y se deja que la mezcla suba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita 18 h a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. Se añade una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio hasta pH=7-8. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se concentran bajo presión reducida. Se obtienen 0,246 g de 1-{4-[4-(2-Metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en forma de un aceite.

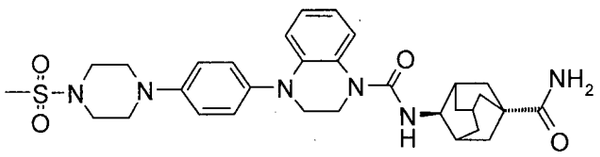
$M+H^+$ = 417

4.5 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,246 g de 1-{4-[4-(2-Metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 6 ml de diclorometano anhidro, en un matraz de tres bocas de 50 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden a 0°C, 0,33 ml (2,36 mmoles, 4 eq) de trietilamina y se añaden 0,07 g (0,24 mmoles, 0,4 eq) de trifosgeno. Se agita 1 h a temperatura ambiente y se añaden 0,4 g de trans-4-amino-adamantan-1-ol y 15 ml de dimetilformamida anhidra. Se agita una noche a temperatura ambiente, se evapora la mezcla de disolventes bajo presión reducida y se recoge con agua. Se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre frita y se evaporan bajo presión reducida. Se obtienen 0,04 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-àmida del ácido trans- 4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en forma de un sólido blanco, después de purificar en columna de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco que varía de 1/0/0 a 99/1/0,1.

$M+H^+$ = 610 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 7,28 (dd, J = 7,9 y 1,5 Hz, 1H) ; 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 y 1,6 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,6 y 1,6 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 y 1,4 Hz, 1H); 5,94 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 3,79 (m, 2H); 3,70 (m, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,39 (t, J = 6 Hz, 2H) ; 3,34-3,27 (m, 7H); 3,24 (m, 4H); 2,02 (m, 3H); 1,74-1,58 (m, 8H); 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 5 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°12)



5,1 : Éster metílico del ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico

Se ponen 5 g de éster metílico del ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico en 26 ml de metanol bajo nitrógeno. Se añaden 86 ml de una disolución 7N de amoniaco en metanol. El medio de reacción se pone con agitación durante 18 h, se añaden a 0°C, 4 g de borohidruro de sodio y el medio de reacción se vuelve a poner con agitación durante 3 h. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida y de añadir agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de heptano/acetona/metanol/NH_4OH de 1/0/0 a 4/5/1/0,1. Se obtienen 1,5 g de éster metílico del ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico en forma de una mezcla de isómero cis/trans (1/3).

$M+H^+$=210

5.2 : Éster metílico del ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico

Se ponen 1,2 g de 1-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 32 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,99 ml de trietilamina y 0,38 g de trifosgeno. Se agita 4h a temperatura ambiente, se añaden 24 ml de dimetilformamida, 1,35 ml de trietilamina y 0,742 g de mezcla cis/trans éster metílico del ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico (1/3) y la agitación se mantiene 18 h. Después de hidrolizar, el medio de reacción se extrae tres veces con acetato de

etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente heptano/acetato de etilo/metanol de 1/0/0 a 4/5/1. Se obtienen 1,91 g de una mezcla cis/trans (1/3) de Éster metílico del ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico.

$M+H^+$=608

5.3 : Ácido trans 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico

Se ponen 1,65 g de éster metílico del ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico en 27 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (1/1/1) y se añaden 0,193 g de monohidrato de litina. El medio de reacción se pone con agitación durante 18 h, se vuelven a añadir 0,04 g de monohidrato de litina y la agitación se vuelve a poner durante 20 minutos. Los disolventes orgánicos se evaporan bajo presión reducida y se añade agua y diclorometano. La fase acuosa se acidifica hasta pH=1 con una disolución acuosa concentrada de ácido clorhídrico y se extrae con diclorometano y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo/metanol (4/5/1) y se vuelve a cromatografiar en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente diclorometano/acetona/metanol de 1/0/0 a 4/5/1. Después de cristalizar en acetato de etilo, se obtienen 0,5 g de ácido trans 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico.

$M+H^+$=594

5.4 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

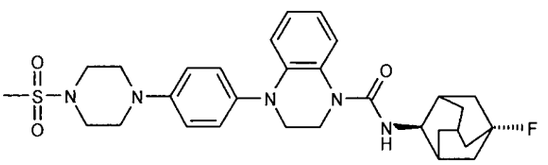
Se ponen 10,3 g de Ácido trans 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico en 8,5 ml de dimetilformamida y se añaden 0,3 ml de una disolución 7,5N de amoniaco en agua, 0,136 g de 1-hidroxibenzotriazol, 0,29 g de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,17 ml de diisopropiletilamina. El medio de reacción se pone con agitación durante 3 h y se añade agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano/acetona/metanol de 1/0/0 a 70/25/5. Se obtienen 0,171 g de (5-carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

Punto de fusión = 247-250°C ; $M+H^+$ = 593 ; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,16 (m, 2H); 7,04 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,68 (m, 2H); 6,5 (m, J = 8,5 Hz, 1H); 6,0 (d, J = 6,6 Hz, 1H) ; 3,77 (m, 3H); 3,53 (m, 2H); 3,25 (m, 8H); 2,94 (s, 3H); 2,02-1,63 (m, 11H); 1,46 (m, 2H).

<u>Ejemplo 6</u> : (5-Fluoro-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

(compuesto n°40)

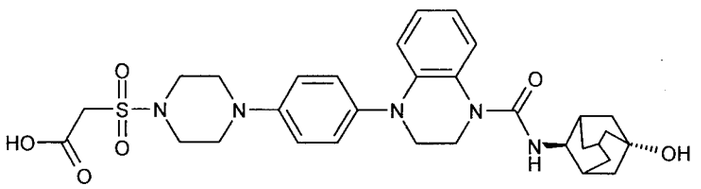


Se ponen 0,2 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (ejemplo 2) en 7 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,09 ml de trifluoruro de (dietilamino)azufre. Se agita 2 h a temperatura ambiente y se añade hielo y una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente diclorometano/acetato de etilo/metanol que varía de 1/0/0 a 7/2,5/05. Después de cristalizar en acetato de etilo, se obtienen 0,07 g de (5-fluoro-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

Punto de fusión = 165-200°C ; $M+H^+$ = 568 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,30 (dd, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 7,17 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,05 (m, J = 9, 2H); 6,83 (m, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,1 y 1,3 Hz,

1H) ; 6,03 (d, J = 5,8 Hz, 1H) ; 3,79 (m, 3H); 3,54 (m, 2H); 3,27 (m, 8H); 2,94 (s, 3H); 2,24-2,12 (m, 3H); 1,99-1,82 (m, 6H); 1,70 (m, 2H); 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 7: Ácido trans (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético (compuesto n°49)



7.1 : Éster etílico del ácido trans (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético

Se ponen 0,35 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (intermedio 3.5) en 5,5 ml de diclorometano. Se añaden 0,15 ml de trietilamina y 0,154 g de éster etílico del ácido clorosulfonil-acético. Se agita 3 h a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 0,055 g de éster etílico del ácido trans (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético en forma de un sólido blanco, después de purificar en columna de sílice eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol/amoniaco que varía de 99/1/0,1 a 94/6/0,6 y de una purificación en fase inversa C18 eluyendo con un gradiente agua/acetonitrilo que varía de 90/10 a 5/95.

$M+H^+$=638

7.2 : Ácido trans- (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético

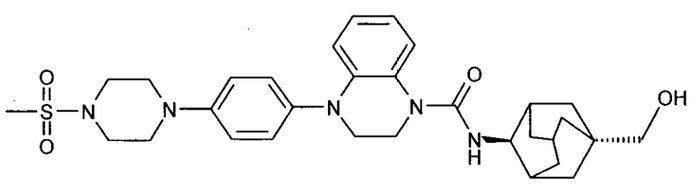
Se ponen 0,041 g de éster etílico del ácido trans (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético en 1 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2/1/1) y se añaden 0,008 g de monohidrato de litina. El medio de reacción se pone con agitación durante 2 h. Los disolventes orgánicos se evaporan bajo presión reducida y se añade agua. La mezcla se acidifica hasta pH=6 con una disolución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 0,015 g de ácido trans (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-

sulfonil)-acético.

$M+H^+$ = 610 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13,28 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 7,17 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,05 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 6,67 (m, J = 7,5 y 1,3 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 8,3 y 1,4 Hz, 1H) ; 5,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,21 (s, 2H); 3,79 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,39 (m, 4H); 3,25 (m, 4H); 2,02 (m, 3H); 1,75-1,56 (m, 8H); 1,37 (m, 2H).

<u>Ejemplo 8</u> : (5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

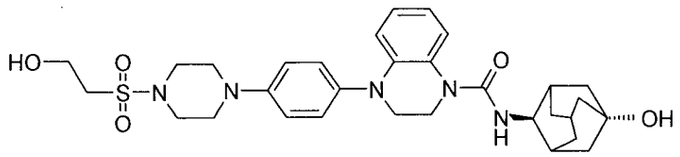
(compuesto n°21)



Se ponen 0,7 g del intermedio 5.2 en 11 ml de tetrahidrofurano y se añaden a 0°C, 2,3 ml de una disolución 1N de hidruro doble de litio y de aluminio en éter. El medio de reacción se pone con agitación durante 2h a temperatura ambiente. Se añaden agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía dos veces en gel de sílice eluyendo para la primera purificación con un gradiente de disolvente diclorometano/acetona/metanol que varía de 1/0/0 a 85/15/3 y para la segunda purificación con un gradiente de disolvente diclorometano/acetona/metanol que varía de 1/0/0 a 90/10/2. Después de cristalizar en etanol, se obtienen 0,415 g de (5-hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

Punto de fusión = 160 °C ; $M+H^+$ = 580 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,9 y 1,5 Hz, 1H); 7,15 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,03 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,83 (m, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, J = 7,6 y 1,4 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 y 1,3 Hz, 1H) ; 5,96 (d, J = 6,7 Hz, 1H) ; 4,31 (m, 1H) ; 3,77 (m, 2H); 3,69 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,25 (m, 8H); 2,99 (d, J = 5,8 Hz, 2H) ; 2,93 (s, 3H); 1,94 (m, 2H); 1,82 (m, 1H) ; 1,69 (m, 2H); 1,54-1,37 (m, 8H).

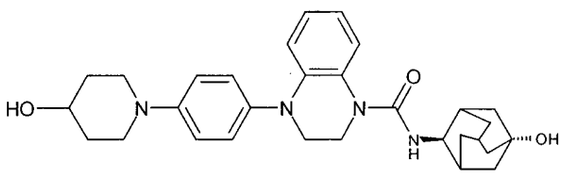
Ejemplo 9 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°75)



Se ponen 0,145 g del intermedio 7.1 en 2,3 ml de tetrahidrofurano y se añaden a 0°C, 0,14 ml de una disolución 2N de hidruro doble de litio y de aluminio en tetrahidrofurano. El medio de reacción se pone con agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Se añaden a 0°C, 5 ml de una disolución al 10% de hidrógenosulfato de potasio en agua y se deja el medio con agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Se filtra la mezcla heterogénea y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano/metanol/amoniaco de 1/0/0 a 90/10/1. Se obtienen 0,003 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

$M+H^+$ = 596 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,28 (dd, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 7,16 (m, J = 9 Hz, 2H); 7,04 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,84 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H) ; 6,67 (m, J = 1,3 Hz, 1H); 6,51 (dd, J = 8,3 y 1,4 Hz, 1H); 5,94 (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 5,04 (t, J = 5,4 Hz, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 3,79 (m, 3H); 3,71 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,46-3,17 (m, 10H); 2,02 (m, 3H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,38 (m, 2H).

Ejemplo 10 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°51)



10.1 : 8-(4-Bromo-fenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano

Se ponen 0,5 g de 1-bromo-4-yodo-benceno y 0,3 g de 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 10 ml de tolueno y se añaden 0,08 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 0,061 g de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-

dimetilxanteno y 0,255 g de terbutilato de sodio. El medio de reacción se pone a reflujo del disolvente durante 4 h. Se añade acetato de etilo y la mezcla se lava dos veces con agua y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolvente heptano / acetato de etilo (4/1). Se obtienen 0,31 g de 8-(4-Bromo-fenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano.

$M+H^+ = 300$

10.2 : Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,31 g de 8-(4-bromo-fenil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano en 5 ml de o-xileno anhidro. Se añaden 0,24 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, se añaden 0,15 g de terc-butilato de sodio, seguidos de 0,009 g de acetato de paladio y se termina con 0,0084 g de tri-terc-butilfosfina. La mezcla de reacción se calienta durante 4h a 150°C, se para el calentamiento y se vuelve a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo y la mezcla se lava dos veces con agua y dos veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolvente heptano / acetato de etilo (4/1). Se obtienen 0,27 g de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+=452$

10.3 : 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 0,27 g de éster terc-butílico del ácido 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 3 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 28 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se añade una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 0,21 g de 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

$M+H^+=352$

10.4 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,21 g de 1-[4-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 5 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,33 ml de trietilamina y 0,071 g de trifosgeno. Se agita 3 h a temperatura ambiente, se añade 1 ml de dimetilformamida y 0,1 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol y la agitación se mantiene durante 3 días. El medio de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 96/4). Se obtienen 0,21 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=545,7

10.5 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,20 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 4 ml de una disolución de ácido clorhídrico 5N en agua. El medio de reacción se agita durante 36 h y se neutraliza a 0°C con una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (98/2 a 97/3). Se obtienen 0,145 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=519,7 (hidrato)

10.6 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

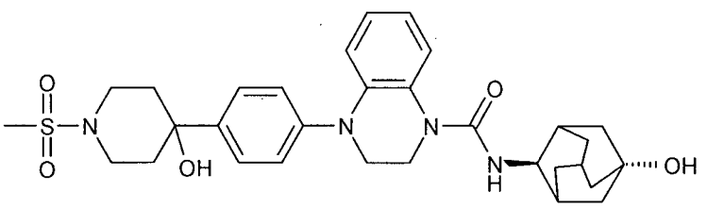
Se ponen 0,145 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 2,9 ml de metanol y se añaden a 0°C, 0,015 g de borohidruro de sodio. El medio de reacción se pone con agitación durante 4h a temperatura ambiente. Se añade a 0°C agua y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice con

un gradiente de disolvente diclorometano/metanol (98/2 a 96/4). Se obtienen 0,058 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Punto de fusión = 131°C ; $M+H^+$ = 503 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,27 (dd, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H); 7,10 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,99 (m, J = 9 Hz, 2H); 6,83 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, J = 7,6 y 1,3 Hz, 1H); 6,49 (dd, J = 8,3 y 1,3 Hz, 1H) ; 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 4,66 (d, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,40 (s, 1H), 3,78 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,53 (m, 4H); 3,28 (m, 4H); 2,86 (m, 2H); 2,02 (m, 3H); 1,84 (m, 2H); 1,74-1,57 (m, 8H); 1,49 (m, 2H); 1,38 (m, 2H).

<u>Ejemplo 11</u> : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

(compuesto n°16)



11.1 : 4-(4-Bromo-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-4-ol

Se pone 1 g de 4-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-ol en 20 ml de diclorometano. Se añaden 0,65 ml de trietilamina y 0,33 ml de cloruro de metanosulfonilo. Se agita 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua y con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolvente diclorometano/metanol (99/1). Se obtienen 1,1 g de 4-(4-bromo-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-4-ol.

$M+H^+$=335

11.2 : Éster terc-butílico del ácido trans 4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,4 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 8 ml de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden 0,69 ml de trietilamina y 0,202 g de trifosgeno. Se agita 3 h a temperatura ambiente, se añade 1 ml de dimetilformamida y 0,285 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol y la agitación se mantiene durante 18h. El medio de reacción se lava con una disolución acuosa

saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 95/5). Se obtienen 0,54 g de Éster terc-butílico del ácido trans 4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=428

11.3 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,54 g de éster terc-butílico del ácido trans 4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 3,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano. Se añade una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 0,41 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=328

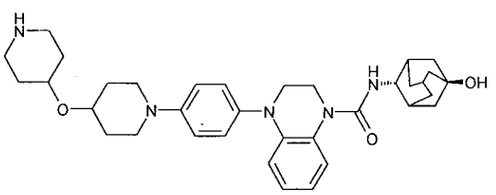
11.4 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,210 g de 4-(4-Bromo-fenil)-1-metanosulfonil-piperidin-4-ol en 4 ml de dioxano. Se añaden 0,206 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico y se añaden 0,4 g de K_3PO_4, seguidos de 0,0353 g de Cloro(Di-2-Norbornilfosfino)(2'-Dimetilamino-1,1'-Bifenil-2-il)Paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a reflujo del disolvente durante 20h. El calentamiento se para y se vuelve a temperatura ambiente. Se añade agua y acetato de etilo y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 95/5). Se obtienen 0,114 g de (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

Punto de fusión = 160 °C ; $M+H^+$ = 581 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,54

(m, J = 8,8 Hz, 2H) ; 7,35 (dd, J = 7,9 y 1,5 Hz, 1H) ; 7,24 (m, J = 8,8 Hz, 2H); 6,88 (m, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H); 6,75 (m, J = 7,5 y 1,4 Hz, 1H); 6,70 (dd, J = 8,2 y 1,4 Hz, 1H) ; 5,99 (dd, J = 6 Hz, 1H) ; 5,12 (s, 1H); 4,40 (s, 1H) ; 3,80 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 3,61 (m, 2H); 3,49 (m, 2H); 3,28 (m, 8H); 3,13 (m, 2H); 2,92 (s, 3H); 2,08-1,94 (m, 6H); 1,79-1,59 (m, 9H); 1,37 (m, 2H).

Ejemplo 12 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°102)



12.1 : 4-[1-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-iloxi]-piridina

Se ponen 2 g de 1-bromo-4-yodo-benceno y 1,386 g de 4-(piperidin-4-iloxi)-piridina en 35 ml de tolueno y se añaden 0,324 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) , 0,245 g de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y 1,019 g de terbutilato de sodio. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 18 h. Se añade acetato de etilo y la mezcla se lava dos veces con agua y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 98/2). Se obtienen 1,2 g de 4-[1-(4-bromo-fenilpiperidin-4-iloxi]-piridina.

$M+H^+ = 335$

12.2 : Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 1,2 g de 4-[1-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-iloxi]-piridina en 20 ml de o-xileno anhidro. Se añaden 0,844 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, se añaden 0,519 g de terc-butilato de sodio, seguidos de 0,032 g de acetato de paladio y se termina con 0,029 g de tri-terc-butilfosfina. La mezcla de reacción se calienta durante 6 h a 150°C. Se para el calentamiento, se vuelve a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo. La mezcla se lava dos veces con agua y dos veces con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El

producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 97/3). Se obtienen 1,1 g de Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=487

12.3 : 1-{4-[4-(Piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 1,1 g de éster terc-butílico del ácido trans 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 15 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se añade una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 0,87 g de 1-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

$M+H^+$ = 387

12.4 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,4 g de 1-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en 6 ml de diclorometano a 0°C. Se añaden 0,58 ml de trietilamina y 0,123 g de trifosgeno. Se agita 3 h a temperatura ambiente, se añaden 1,5 ml de dimetilformamida y 0,173 g de trans 4-amino-adamantan-1-ol y la agitación se mantiene durante 22 h. El medio de reacción se lava con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (98/2 a 90/10). Se obtienen 0,045 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=580

12.5 : (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

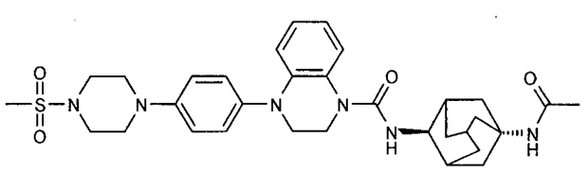
En un matraz parr, se ponen 0,045 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-

carboxílico en 7 ml de etanol. Se añaden 0,005 g de óxido de platino y 0,015 g de ácido paratolueno sulfónico monohidrato. Se agita el medio de reacción bajo 50 psi de hidrógeno durante 12 h a temperatura ambiente y 22 h a 40°C. El medio de reacción se vierte a 0°C sobre 2 ml de una disolución acuosa 2N de sosa, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se añade agua y diclorometano. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco (98/2/0,2 a 90/10/1). Se obtienen 0,003 g de (5-hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$ = 586 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ; 7,11 (m, 2H); 7 (m, 2H), 6,83 (m, J = 7,8 y 1,5 Hz, 1H); 6,66 (m, 1H); 6,49 (m, J = 8,2 Hz, 1H); 5,93 (d, J = 6,2 Hz, 1H) ; 4,40 (m, 1H); 3,84-3,42 (m, 9H); 3,21-2,73 (m, 6H); 2,12-1,11 (m, 21H).

<u>Ejemplo 13</u> : (5-Acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

(compuesto n°137)



13.1 : Ácido *trans*-4-amino-adamantano-1-carboxílico

El ácido 4-oxo-adamantano-1-carboxílico (8 g, 41,2 mmoles) se agita bajo atmósfera de H_2 en presencia de paladio sobre carbón 10% (0,5g) en 160 mL de una disolución metanólica de amoniaco 7N durante 19h. El sólido en suspensión se filtra con succión en primer lugar y se lava con metanol, se recoge con 200 mL de agua y el paladio sobre carbón se filtra. Se concentra a sequedad, se recoge con un poco de metanol y se filtra con succión el sólido blanco que se seca sobre P_2O_5. Se obtienen 5,4 g del ácido trans-4-amino-adamantano-1-carboxílico esperado.

$[M+H^+]$ = 196

13.2 : Ácido *trans* 4-terc-butoxicarbonilamino-adamantano-1-carboxílico

Se disuelve ácido trans-4-amino-adamantano-1-carboxílico (7,74 g, 39,6

mmoles) en 70 mL de una disolución de sosa acuosa 1N y se añaden 70 mL de dioxano. Se añade di-t-butoxicarbonato (25,9 g, 118,9 mmoles). El medio de reacción se agita 16h a temperatura ambiente. Después de evaporar el dioxano, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Se añade una disolución acuosa de HCl 1N hasta pH 4. Se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. Se obtienen 10,5 g del ácido trans 4-t-butoxicarbonilamino-adamantano-1-carboxílico esperado.

$[M+H^+] = 296$

13.3 : Éster bencílico del ácido *trans* (4-terc-butoxicarbonilamino-adamantan-1-il)-carbámico

Se pone el ácido *trans*-4-t-butoxicarbonilamino-adamantano-1-carboxílico (2,0 g, 6,77 mmoles) en 13 mL de tolueno anhidro bajo nitrógeno. Se añade trietilamina (1,04 mL, 7,45 mmoles) y difenilfosforilazida (1,61 mL, 7,45 mmoles). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 2h. Se añade benciléxido de sodio 1N en alcohol bencílico (3,4 mL, 3,39 mmoles). El calentamiento a reflujo se continúa durante 4h. Después de hidrolizar y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de diclorometano/acetato de etilo/metanol en heptano que varía de 100/0/0/0 a 0/7/2,5/0,5. Se obtienen 1,85 g de éster bencílico del ácido trans (4-terc-butoxicarbonilamino-adamantan-1-il)-carbámico mezclado con 0,5 moles de alcohol bencílico.

$[M+H^+] = 456$

13.4 : Hidrocloruro del éster bencílico del ácido *trans* (4-amino-adamantan-1-il)-carbámico

Se pone el éster bencílico del ácido trans (4-terc-butoxicarbonilamino-adamantan-1-il)-carbámico (1,85 g, 4,07 mmoles) en HCl 4N en dioxano (17 mL, 69 mmoles). El medio de reacción se agita 4h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra con succión y se lava con dioxano. Se obtienen 1,85 g de hidrocloruro del éster bencílico del ácido trans (4-amino-adamantan-1-il)-carbámico.

$[M+H^+] = 301$

13.5 : Éster bencílico del ácido *trans*- [4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantan-1-il]-carbámico

Se pone la 1-[4-(4-Metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (1,1 g, 2,95 mmoles) en 90 mL de una mezcla 50/50 de diclorometano/disolución acuosa saturada en $NaHCO_3$ a 0°C. Se añade fosgeno al 20% en tolueno (2,33 mL, 2,95 mmoles). Después de 1h30 de agitación, se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El producto bruto obtenido se pone en 45 mL de NMP anhidro bajo nitrógeno. Se añade trietilamina (0,82 mL, 5,91 mmoles) seguido de hidrocloruro del éster bencílico del ácido trans (4-amino-adamantan-1-il)-carbámico (1,15 g, 2,95 mmoles). El medio de reacción se agita 48h y se calienta a 50°C durante 2h. Después de hidrolizar y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio y se seca sobre $MgSO_4$. Después de concentrar a sequedad, el producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Se obtienen 0,37g de Éster bencílico del ácido [4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantan-1-il]-carbámico.

$[M+H^+] = 699$

13.6 : (trans-5-amino-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el éster bencílico del ácido trans [4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantan-1-il]-carbámico (1,34 g, 1,92 mmoles) en 19 mL de metanol. Se añade Pd/C 10% al 50% húmedo (0,27g) y formiato de amonio (1,21 g, 19,2 mmoles). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 2h. El Pd/C se filtra y a continuación se lava con metanol Además, el Pd/C mezclado con el producto esperado se recoge en una mezcla. La mezcla heterogénea se filtra, a continuación se lava con diclorometano. La fase acuosa del filtrado se basifica con una disolución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio, después se extrae con diclorometano. El conjunto de las fases orgánicas se reúne, se seca sobre sulfato de magnesio, después se concentra a presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de metanol/amoniaco en diclorometano que varía de 100/0/0 a 90/10/1 (diclorometano/metanol/amoniaco). Se obtienen 0,77 g de (trans-5-amino-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-

quinoxalina-1-carboxílico.

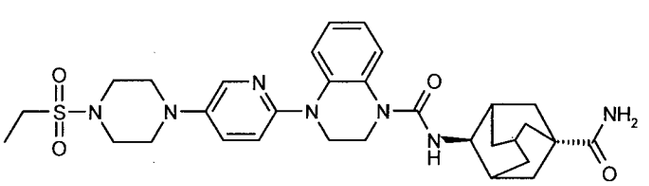
$[M+H^+] = 565$

13.7 : (Trans-5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone la (trans-5-amino-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,26 g, 0,46 mmoles) en 4 mL de diclorometano anhidro bajo nitrógeno. Se añade diisopropiletilamina (0,18 mL, 1,01 mmoles) y cloruro de acetilo (0,03 mL, 0,48 mmoles). Se agita el medio de reacción 18 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, después se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Después de triturar en acetonitrilo, se obtienen 0,184 g de (trans-5-acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

PF : 250°C ; $[M+H^+] = 607$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,34 (m, 1H); 7,29 (dd, J = 8 Hz y 1,4 Hz, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,83 (m, J = 7,8 Hz y 1,5 Hz, 1H); 6,77 (m, J = 7,7 Hz y 1,4 Hz, 1H); 6,52 (dd, J = 8,2 Hz y 1, Hz, 1H); 5,8 (d, J = 6, Hz, 1H); 3,9 (m, 2H); 3,5 (m, 1H); 3,4 (m, 2H); 3,7 (m, 8H); 2,4 (s, 3H); 2,6-1,0 (m, 9H); 1,6 (s, 3H); 1,67 (m, 2H); 1,5 (m, 2H).

<u>Ejemplo 14</u>: (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°149)



14.1 : Éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 30 g de éster terc-butílico del ácido 3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 430 ml de N-Metil pirrolidinona a 0°C bajo nitrógeno. Se añaden por partes 30 g de

terc-butilato de potasio manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se agita 1h30 a temperatura ambiente y a 0°C se añaden 850 ml de agua y 800 ml de éter etílico. La fase acuosa se extrae con 800 ml de éter etílico y con 400 ml de éter etílico. Las fases orgánicas se reúnen, a continuación se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. Se añaden 300 mL de pentano al producto bruto de la reacción y se sonica bajo ultrasonidos durante 5 min la mezcla heterogénea obtenida. La mezcla se pone durante 48h a 5°C, el sólido se filtra, se lava tres veces con pentano y se seca a 40°C durante 5h. Se obtienen 35 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

$M+H^+$=392,0

14.2 : Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-piridinil-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 10,12 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico y 5,7 g de 4-carboxibencilo piperazina en 118 ml de tolueno, se añaden 0,95 g de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), 1,7 g de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y 3,5 g de terbutilato de sodio. El medio de reacción se calienta a 110°C durante 3 h. Se añade acetato de etilo y la mezcla se lava una vez con agua y una vez con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla de heptano/acetato de etilo (90/10 a 0/100). Se obtienen 10,16 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$ = 530,5

14.3 : Éster terc-butílico del ácido 4-(5-piperacin-1-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

En un matraz de parr, se ponen 5,08 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-benciloxicarbonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 240 ml de etanol. Se añaden 2 g de Pd/C 10% (50% en agua). Se agita el medio de reacción a 35°C, bajo 45 psi de hidrógeno durante 3,5h. Se filtra bajo atmósfera inerte sobre filtro Whatman y se lava varias veces con metanol. El metanol se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 3,57 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(5-piperacin-1-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+ = 396,6$

14.4 : Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridinil-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,8 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(5-piperacin-1-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de 25 ml. Se añaden 10 ml de diclorometano, 0,37 ml de trietilamina y finalmente 0,23 ml de cloroetilsulfonilo. La mezcla de reacción se agita 3 h a temperatura ambiente, se lava dos veces con agua y una vez con una disolución saturada en cloruro de sodio y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 0,98 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+ = 488,0$

14.4 : 1-[5-(4-Etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se ponen 0,98 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 3 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 0,7 g de 1-[5-(4-Etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

$M+H^+=388,6$

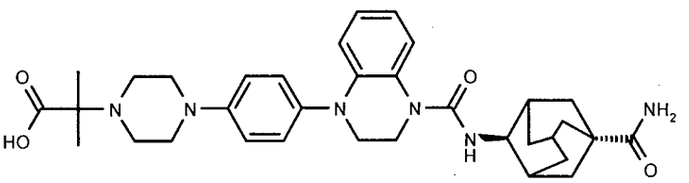
14.5 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,33 g de 1-[5-(4-Etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina en una mezcla de 14 ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 14 ml de diclorometano a 0°C. Se añaden 0,67 ml de una disolución al 20% de fosgeno en tolueno. Se agita 15 min a temperatura ambiente y se decantan las dos fases. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El producto bruto de la reacción se recoge con 18ml de dimetilformamida, se añaden 0,74 mL de diisopropiletilamina así como 0,22 g de hidrocloruro amida del ácido *trans* 4-Amino-adamantano-1-carboxílico. Se agita 48 h a temperatura ambiente y se añade

agua. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (99/1 a 90/10). Se obtienen 0,185 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico después de triturar en una mezcla de acetato de etilo y éter etílico.

Punto de fusión = 175°C ; $M+H^+$ = 608 ; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,07 (d, J = 3 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, J = 8 Hz y 1,6 Hz, 1H) ; 7,42 (dd, J = 9 Hz y 3 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H) ; 6,99-6,85 (m, 3H); 6,69 (sl, 1H); 6,07 (d, J = 6 Hz, 1H) ; 3,81 (s, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,34 (m, 4H); 3,20 (m, 4H); 3,13 (q, J = 7,4 Hz, 2H) ; 1,99 (m, 2H); 1,91-1,72 (m, 9H); 1,45 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 15: Ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico (compuesto n°146)



15.1 : Éster bencílico del ácido trans 4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico

En un matraz de tres bocas de 100 ml bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se introducen 1,17 g del intermedio 3.3 en 28 ml de diclorometano anhidro. Se añaden a 0°C, 0,56 ml de trietilamina. Se añaden 0,32 g de trifosgeno. Se agita 2 h a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y se lava con una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora a sequedad. El producto bruto se disuelve en 25 ml de dimetilformamida y se añaden 1,56 g de hidrocloruro de la amida del ácido *trans* 4-amino-adamantano-1-carboxílico. Se agita 18 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se recoge con agua. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla

diclorometano/metanol/amoniaco (99/1/0,1 a 92/8/0,8). Se obtienen 1,09 g de Éster bencílico del ácido *trans* 4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico.

$M+H^+$=649

15.2 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 1,08 g de éster bencílico del ácido *trans* 4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico en un matraz de tres bocas de 100 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden 15 ml de metanol, a continuación 0,42 g de formiato de amonio seguidos de 0,35 g de Pd/C 10% (50% en agua). La mezcla se lleva a reflujo de metanol durante una hora y se vuelve a llevar a temperatura ambiente. Se filtra bajo atmósfera inerte sobre filtro Whateman y se lava varias veces con metanol. El metanol se evapora bajo presión reducida. Se recoge con diclorometano y se lava la fase orgánica con un mínimo de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 0,7 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$M+H^+$=515

15.3 : Éster etílico del ácido trans 2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico

Se ponen 0,7 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de 100 ml bajo atmósfera inerte. Se añaden 14 ml de dimetilformamida, 0,36 g de carbonato de potasio y 0,21ml de Éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico. La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente y se calienta durante 18 horas a 50°C. Se añaden 0,36 g de carbonato de potasio, 0,2ml de Éster etílico del ácido 2-bromo-2-metil-propiónico y la mezcla se calienta durante 32 horas a 50°C. Se evaporan los disolventes y se recoge con agua. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco (99/1/0,1 a 95/5/0,5). Se obtienen 0,37 g de Éster etílico del ácido *trans* 2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-

propiónico.

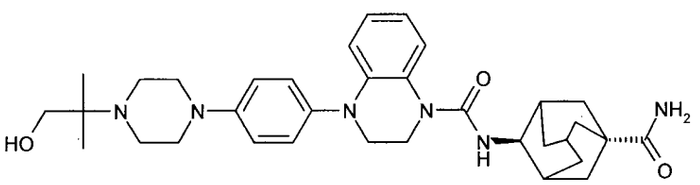
$M+H^+$=629

15.4: Ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico

Se ponen 0,15 g de Éster etílico del ácido *trans* 2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico en un matraz de 25 ml. Se añaden 2 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de etanol. A 0°C, se añade una disolución de 0,031 g de hidróxido de litio en 1ml de agua. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y se calienta durante 8 horas a 50°C. Se evaporan los disolventes y se recoge con agua y se basifica mediante una disolución acuosa 1N de sosa. Se acidifica hasta pH=1 mediante una disolución al 6% de SO_2 en agua. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre frita y se evapora a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco (99/1/0,1 a 80/20). Se obtienen 0,01 g de Ácido *trans* -2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico después de triturar en éter.

$M+H^+$ = 601 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 7,29 (m, 1H); 7,22-6,94 (m, 5H); 6,84 (m, 1H); 6,74-6,22 (m, 2H); 6,51 (m, 1H); 6 (m, 1H); 3,77 (m, 3H); 3,56-3,02 (m, 8H); 2,77 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,94-1,64 (m, 11H); 1,47 (m, 2H); 1,27 (m, 6H).

<u>Ejemplo 16</u>: (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°152)

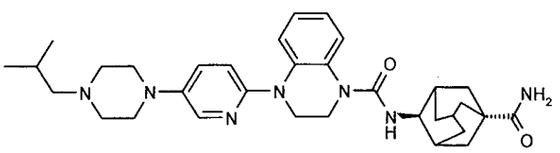


Se ponen 0,19 g del intermedio 15.3 en 3 ml de tetrahidrofurano y se añaden a 0°C, 0,36 ml de una disolución 2N de hidruro doble de litio y de aluminio en tetrahidrofurano. El medio de reacción se pone con agitación durante 2 h a una temperatura de 0-5°C. Se añaden a 0°C, 1,5 ml de una disolución al 10% de hidrógenosulfato de potasio en agua y se deja el medio con agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las

fases orgánicas se reagrupan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano/metanol/amoniaco de 99/1/0,1 a 95/5/0,5. Se obtienen 0,071 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans*-4-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico después de triturar en éter.

Punto de fusión = 194-200°C ; $M+H^+$ = 587 ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,02 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8 Hz, 1H) ; 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H) ; 7,10 (m, 2H); 7-6,82 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 6,05 (d, J = 5,9 Hz, 1H) ; 4,26 (m, 1H); 3,79 (s, 4H); 3,75 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 3,10 (m, 4H); 2,71 (m, 4H); 2,02-1,70 (m, 11H); 1,45 (m, 2H); 0,99 (s, 6H).

Ejemplo 17: (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°158)



17.1 : Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridinil-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el intermedio 14.3, (0,4 g, 1,01 mmoles) en 5 mL de diclorometano. Se añade isobutiraldehído (0,090 mL, 1,01 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,279 g, 1,31 mmoles). El medio de reacción se agita 18h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de hidrolizar y de extraer con diclorometano, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 5%. Se obtienen 0,39 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+]$ = 452

17.2 : 1-[5-(4-Isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se pone el Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,39 g, 0,86 mmoles) en 1,7 mL de

diclorometano y se añade HCl 4N en dioxano (3,24 mL, 12,95 mmoles). Se agita el medio de reacción 18 h a temperatura ambiente. Después de hidrolizar con una disolución de sosa acuosa 1N hasta pH 10, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Se obtienen 0,27 g de 1-[5-(4-Isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

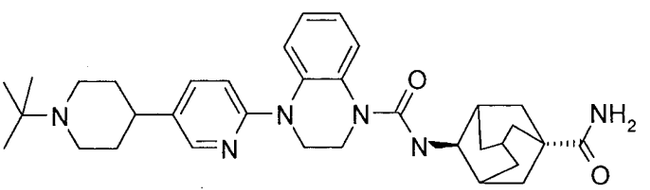
$[M+H^+] = 352$

17.3 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone la 1-[5-(4-Isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (0,25 g, 0,71 mmoles) en 7 mL de diclorometano a 0°C bajo nitrógeno. Se añade trietilamina (0,2 mL, 1,43 mmoles) y trifosgeno (0,084 g, 0,28 mmoles). El medio de reacción se agita 3h a temperatura ambiente. Se añaden 7,1 mL de DMF, diisopropilamina (0,31 mL, 1,78 mmoles) e hidrocloruro de la amida del ácido 4-Amino-adamantano-1-carboxílico (0,164 g, 0,71 mmoles). El medio de reacción se calienta a 50°C durante 18 h bajo nitrógeno. Después de hidrolizar sobre 50 mL de hielo y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol/amoniaco en diclorometano que varía de 100/0/0/0 a 7/2,5/0,5/0,5 (diclorometano/acetato de etilo/metanol/amoniaco). Se obtienen 0,236 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico triturada en éter dietílico. Los cristales obtenidos se filtran con succión y se secan.

$[M+H^+] = 572$; PF : 209 °C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,03 (d, J = 3 Hz, 1H) ; 7,45 (dd, J = 8 Hz y 1,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 8,9 Hz y 3 Hz, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 6,94 (m, J = 7,6 Hz y 1,5 Hz, 1H); 6,86 (m, J = 7,6 Hz y 1,5 Hz, 1H); 6,69 (m, 1H); 6,06 (d, J = 6 Hz, 1H) ; 3,79 (s, 4H) ;3,74 (m, 1H); 3,13 (m, 4H); 2,49 (m, 4H); 2,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H) ; 1,99 (m, 2H); 1,91-1,71 (m, 10H); 1,45 (m, 2H); 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 18: (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°170)



18.1 : Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (2 g, 5,12 mmoles), 25 mL de DME. Se añade bis(pinacolato)diboro (1,56 g, 6,15 mmoles), acetato de potasio (1,51 g, 15,4 mmoles) y diclorodifenilfosfinoferroceno paladio (0,418 g, 0,51 mmoles). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 2h. Después de hidrólisis y adición de acetato de etilo, la mezcla se filtra sobre celite®, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se reúnen, a continuación se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 30%. Se obtienen 1,75 g de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+] = 438$

18.2 : Éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,3 g, 0,69 mmoles), éster 1-terc-butil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-ílico del ácido metanosulfónico (0,22 g, 0,75 mmoles), tetraquistrifenilfosfina paladio (0,04 g, 0,03 mmoles) y una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio 2N (1,03 mL, 2,06 mmoles) en 2,3 mL de DME. El medio de reacción se calienta durante 20 min en microondas Biotage® a 100°C. Después de añadir 50 mL de H_2O y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice

eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Se obtienen 0,44 g de éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+] = 448$

18.3 : Éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,44 g, 0,98 mmoles) en 60 mL de acetato de etilo en un frasco para un aparato de Parr. Se añade óxido de platino (0,089 g, 0,39 mmoles). Después de agitar bajo 32 psi de H2 durante 4h, el catalizador se filtra y se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra a sequedad y se agita de nuevo en 60 mL de acetato de etilo en presencia de 90 mg de óxido de platino bajo 35 psi durante 18h. La operación se repite durante 5h y 7h. Después de filtrar el catalizador y de lavar con acetato de etileno, el filtrado se concentra y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/amoniaco en diclorometano que varía de 100/0/0 a 9/1/0,1 (diclorometano/metanol/amoniaco). Se obtienen 0,166 g de éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+] = 451$

18.4 : 1-(1'-terc-Butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se pone el Éster terc-butílico del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,166 g, 0,37 mmoles) en 0,65 mL de diclorometano a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (1,4mL, 5,59 mmoles). Se agita el medio de reacción 18 h a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, el medio de reacción se hidroliza con 20 mL de H_2O y se añade K_2CO_3 hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. Se obtienen 0,12 g de 1-(1'-terc-Butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

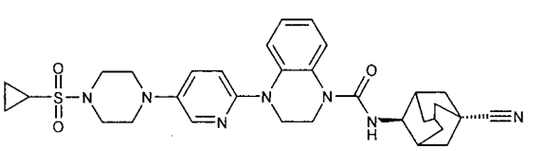
$[M+H^+] = 351$

18.5 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone la 1-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (0,12 g, 0,35 mmoles) en 3,5 mL de diclorometano a 0°C. Se añade trietilamina (0,10 mL, 0,7 mmoles) y trifosgeno (0,041 g, 0,14 mmoles). El medio de reacción se agita 3h a temperatura ambiente. Se añaden 3,5 mL de DMF, diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,87 mmoles) e hidrocloruro de la amida del ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico (0,08 g, 0,35 mmoles). El medio de reacción se calienta a 50°C durante 18 h bajo nitrógeno. Después de hidrolizar sobre 40 mL de H_2O y de extraer con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y con una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol/amoniaco en diclorometano que varía de 100/0/0/0 a 7/2,5/0,5/0,5 (diclorometano/acetato de etilo/metanol/amoniaco). Se obtienen 0,09 g de (5-carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico que se tritura en éter dietílico. Los cristales obtenidos se filtran con succión y se secan.

$[M+H^+]$ = 571 ; PF : 228°C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H) ; 7,02-6,94 (m, 3H); 6,68 (sl, 1H); 6,10 (d, J = 6 Hz, 1H) ; 3,91 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 3,74 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 2,44 (m, 1H); 2,13 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 1,93-1,71 (m, 10H); 1,59 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 1,06 (s, 9H).

<u>Ejemplo 19</u>: (5-Ciano-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°165)



19.1 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 10 g de Éster terc-butílico del ácido 4-(5-piperacin-1-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en un matraz de 500 ml. Se añaden 126 ml de diclorometano, 4,23 ml de trietilamina y finalmente 2,7 ml de clorociclopropilsulfonilo.

La mezcla de reacción se agita 16 h a temperatura ambiente, se lava con agua y una vez con una disolución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 10%. Se obtienen 10,9 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.
$M+H^+ = 500,6$

19.2 4-[5-(4-Ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina

Se ponen 10,3 g de Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(4-ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico en 204 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y se añade una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío. Se obtienen 7,96 g de 4-[5-(4-Ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina.
$M+H^+=400,5$

19.3 (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina5-carboxílico

Se ponen 0,39 g de 4-[5-(4-ciclopropilsulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina en 6,1 ml de diclorometano y 0,54 ml de trietilamina. A 0°C, se añaden 0,12 g de trifosgeno. Se agita 2h a temperatura ambiente y se lava el medio de reacción con una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto de la reacción se diluye con 8 mL de dimetilformamida, se añaden 0,34ml de trietilamina así como 0,25 g de hidrocloruro de amida del ácido *trans* 4-Amino-adamantano-1-carboxílico. Se agita 16 h a temperatura ambiente y se añade agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con agua, una vez con una disolución acuosa saturada en hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de una mezcla diclorometano/acetona/metanol (88/10/2 a 70/25/5). Se obtienen 0,34 g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans 4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-

quinoxalina-1-carboxílico después de triturar en una mezcla de acetato de etilo y éter etílico.

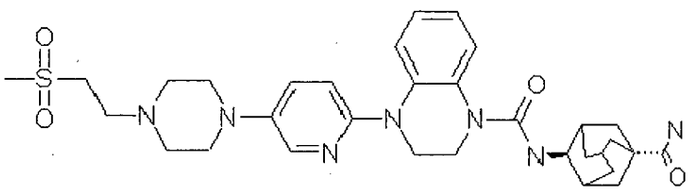
$M+H^+$=620,8

19.4 (5-Ciano-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se ponen 0,1g del intermedio 19.3 en 0,85 mL de diclorometano a 0°C. Se añaden 0,04 ml de trietilamina y 0,03ml de anhídrido trifluoroacético. El medio de reacción se agita 2h20 a 0°C. Se hidroliza el medio de reacción con una disolución saturada acuosa de hidrógenocarbonato de sodio y se añade diclorometano. La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano, a continuación la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 100/0 a 90/10 (diclorometano/metanol). Se obtienen 0,045 g de (5-Ciano-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+]$ = 602 ; PF : 188°C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ d ppm 8,07 (m, 1H); 7,47 (m, J = 8 Hz, 1H); 7,42 (m, J = 9,2 Hz, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,94 (m, 1H); 6,87 (m, 1H); 6,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H) ; 3,87-3,74 (m, 5H); 3,41-3,16 (m, 8H); 2,67 (m, 1H); 2,13-1,94 (m, 8H); 1,90 (sl, 1H); 1,81 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,08-0,93 (m, 4H).

<u>Ejemplo 20</u>: (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (compuesto n°178)



20.1 : Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone el intermedio 14.3, (0,3 g, 0,76 mmoles) en 7,5 mL de metanol. Se añade metilvinilsulfona (0,17 mL, 1,94 mmoles). El medio de reacción se agita 18h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. El medio de reacción se concentra a sequedad y se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 1% a 10%. Se obtienen 0,38g de Éster terc-butílico del

ácido 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+] = 502$

20.2 : 1-{5-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina

Se pone el Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico (0,38 g, 0,76 mmoles) en 5 mL de dioxano y se añade HCl 4N en dioxano (2,84 mL, 11,36 mmoles). Se agita el medio de reacción 18 h a temperatura ambiente. Se añade de nuevo HCl 4N en dioxano (2,84 mL, 11,36 mmoles) y el medio de reacción se agita 18h adicionales a temperatura ambiente. Después de concentrar a sequedad, el medio de reacción se diluye con 50 mL de HCl 1N en agua y se extrae con 100 mL de éter dietílico. La fase orgánica se vuelve a lavar con 50 mL de HCl 1N en agua. Las fases acuosas se combinan, se basifican con K_2CO_3 en polvo hasta pH 10 y se extraen 3 veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas resultantes se combinan, se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. Se obtienen 0,3 g de 1-{5-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina.

$[M+H^+] = 402$

20.3 : (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico

Se pone la 1-{5-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina (0,3 g, 0,75 mmoles) en 5 mL de diclorometano a 0°C. Se añade trietilamina (0,21 mL, 1,50 mmoles), a continuación trifosgeno (0,09 g, 0,3 mmoles). El medio de reacción se agita 30min bajo nitrógeno a 0°C y 3 horas a temperatura ambiente. Se añade hidrocloruro de amida del ácido 4-amino-adamantano-1-carboxílico (0,19g, 0,82mmoles), trietilamina (0,26 mL, 1,89 mmoles) y 5mL de DMF. El medio de reacción se agita 18h a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de hidrolizar con 100 ml de H_2O, el medio se extrae 2 veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan 2 veces con 100 mL de H_2O, con 100 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran a sequedad. El producto bruto obtenido se cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano

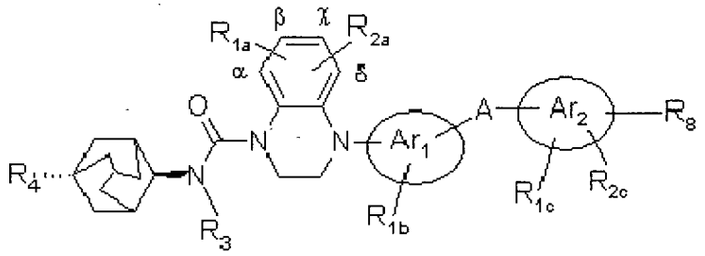
que varía de 1% a 10%. Después de triturar en éter dietílico, de filtrar y de secar, se obtienen 0,23g de (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

$[M+H^+]$ = 622 ; Pf = 204°C ; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,05 (s, 1H); 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H) ; 7,40 (d, J = 9 Hz, 1H) ; 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H) ; 7-6,82 (m, 3H); 6,68 (s, 1H); 6,06 (d, J = 5,8 Hz, 1H) ; 3,79 (s, 4H); 3,75 (sl, 1H); 3,75 (m, 2H); 3,15 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 2,78 (triplete ancho, J = 6 Hz, 2H); 2,61 (m, 4H); 2,03-1,70 (m, 11H); 1,45 (m, 2H).

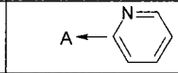
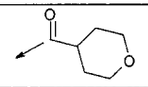
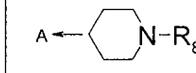
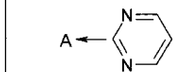
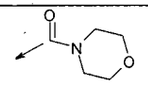
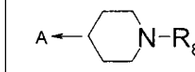
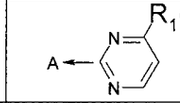
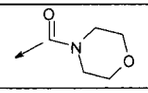
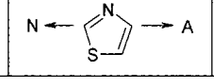
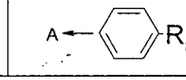
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención, que responden a la fórmula (I bis), en la que R_{1b} y R_{2b} representan átomos de hidrógeno y se presentan en forma de bases libres (compuestos no salificados), salvo el compuesto N°155 que se presenta en forma de un hidrocloruro equimolar. En esta tabla :

- en la columna « A » , « - » representa un enlace sencillo ;
- Me representa un grupo metilo ;
- Et representa un grupo etilo ;
- iPr representa un grupo iso-propilo ;
- tBu representa un grupo terc-butilo ;
- Ph representa un grupo fenilo ;
- PF representa el punto de fusión del compuesto, expresado en grados Celsius ;
- $M+H^+$ representa la masa del compuesto, obtenida por LC-MS (Cromatografía Líquida - Espectroscopía de Masas).

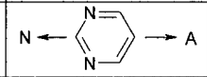
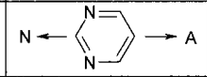
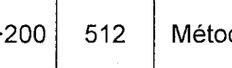
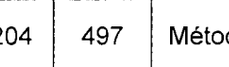
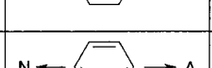
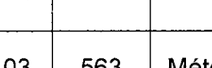
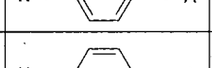
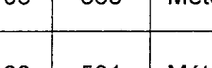
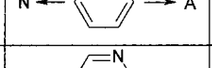
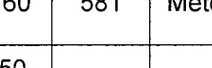
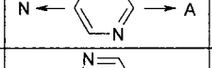
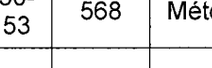
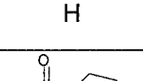
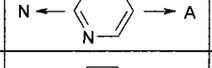
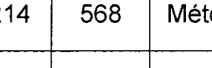
Tabla

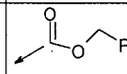
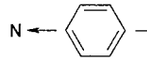
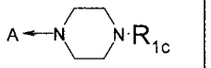
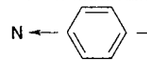
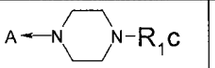
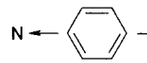
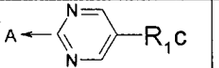
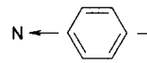
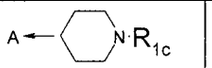
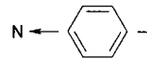
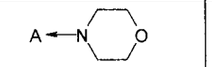
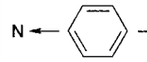
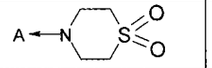
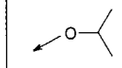
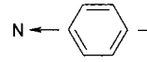
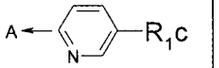
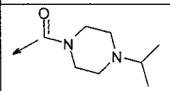
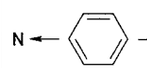
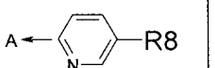
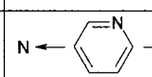
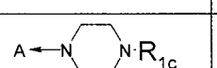
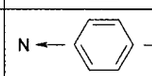
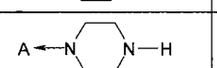
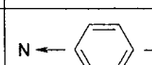
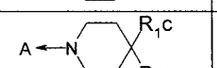
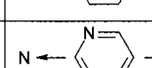
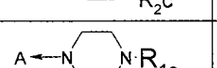
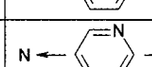
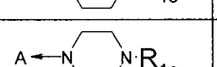


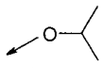
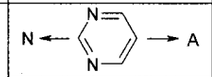
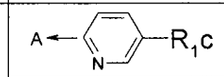
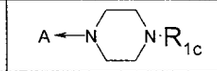
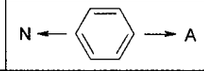
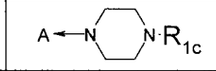
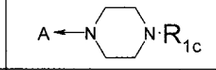
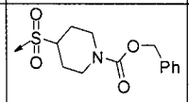
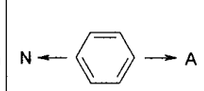
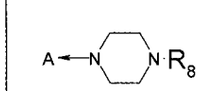
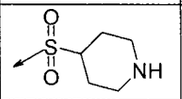
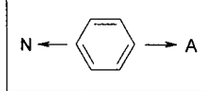
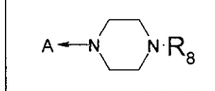
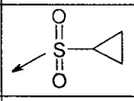
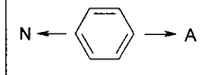
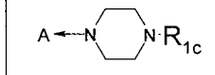
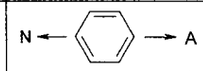
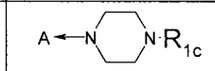
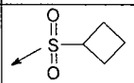
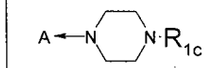
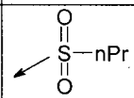
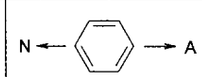
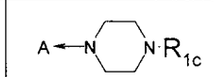
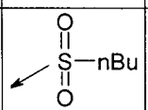
(I bis)

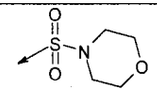
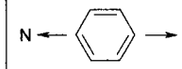
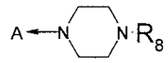
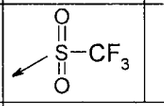
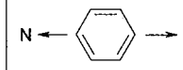
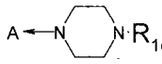
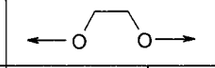
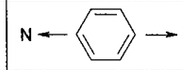
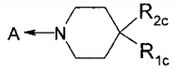
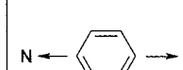
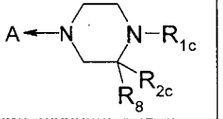
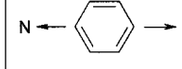
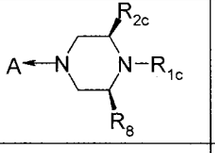
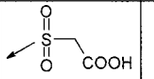
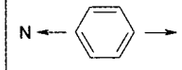
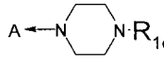
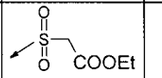
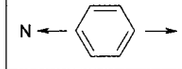
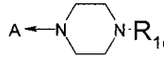
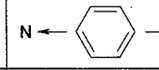
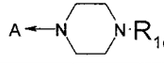
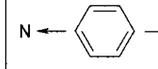
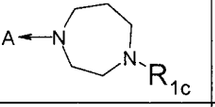
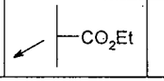
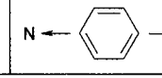
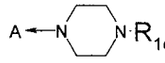
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
1	-	H	H	H	H	H	H	H	H			73-82	465	Método 1
2	-O-	H	H	H	H	H	H	H				110	599	Método 1
3	-O-CH_2-	H	H	H	H	H	H	H	H			123-125	496	Método 1
4	-	H	H	H	H	H	H	H				110	584	Método 1
5	-O-	H	H	H	-OMe	H	H	H	H			72	512	Método 1
6	-	H	H	H	H	H	H	H				163-169	584	Método 1

097

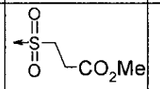
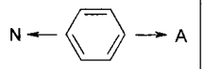
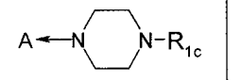
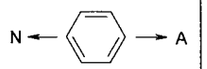
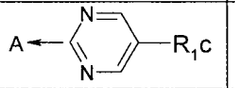
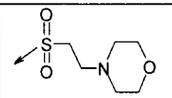
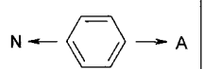
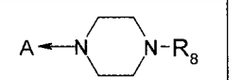
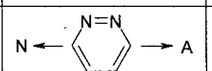
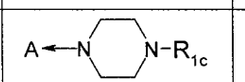
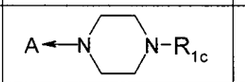
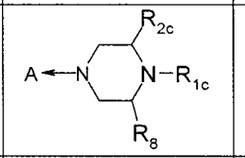
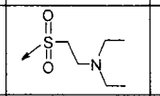
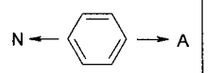
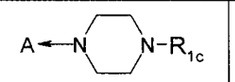
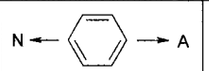
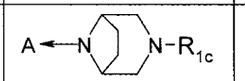
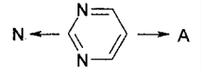
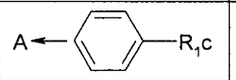
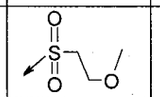
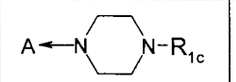
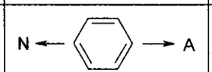
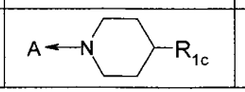
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
7	-	H	H	H	-OMe	H	H	H	H			140-144	496	Método 1
8	-	H	H	H	-OMe	H	H	- OH	H			>200	512	Método 1
9	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			160	566	Método 1
10	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CO_2Me$	H			191-194	608	Método 1
11	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CO_2H$	H			194-198	594	Método 3
12	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CONH_2$	H			247-250	593	Método 3
13	O	H	H	H	H	H	H	- OH	H			204	497	Método 1
14	O	H	H	H	$-CF_3$	H	H	- OH	H			197	566	Método 1
15	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			103	563	Método 1
16	-	H	H	H	$-SO_2Me$	OH	H	- OH	H			160	581	Método 4
17	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			150-153	568	Método 1
18	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			214	568	Método 1
19	-	H	H	H	H	H	H	- OH				105	600	Método 1

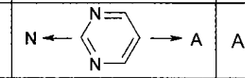
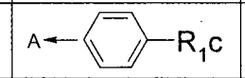
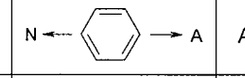
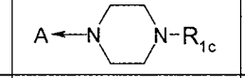
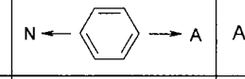
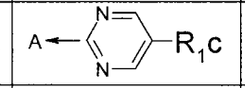
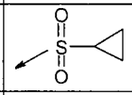
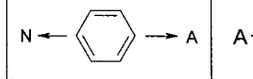
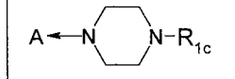
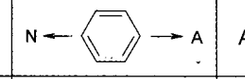
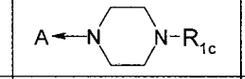
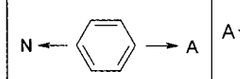
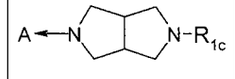
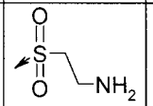
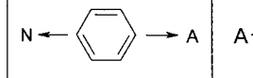
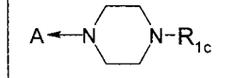
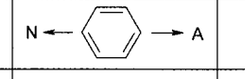
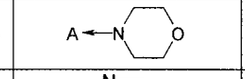
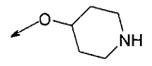
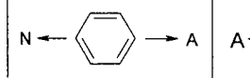
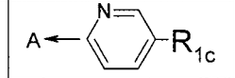
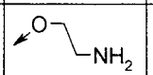
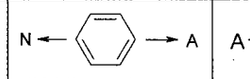
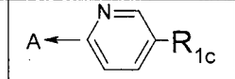
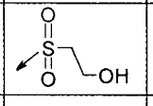
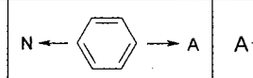
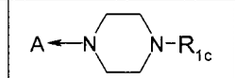
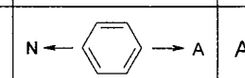
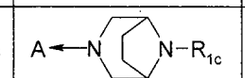
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
20	-	H	H	H		H	H	- OH	H			94-101	622	Método 1
21	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CH_2OH$	H			160	580	Método 5
22	O	H	H	H	F	H	H	- OH	H			215	516	Método 1
23	O	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			115	581	Método 1
24	-	H	H	H	H	H	H	- OH	H			214	489	Método 1
25	-	H	H	H	H	H	H	- OH	H			218	537	Método 1
26	-	H	H	H		H	H	- OH	H			113-115	539	Método 1
27	-	H	H	H	H	H	H	- OH				127	635	Método 1
28	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			114	567	Método 1
29	-	H	H	H	H	H	H	- OH	H			116	488	Método 1
30	-	H	H	H	F	F	H	- OH	H			95	523	Método 1
31	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			125	567	Método 1
32	O	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			120	583	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
33	-	H	H	H		H	H	- OH	H			197	540	Método 1
34	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	- OH	H			138-160	580	Método 6
35	-	H	H	H	$-SO_2-CH_2-CF_3$	H	H	- OH	H			129-135	634	Método 6
36	-	H	H	H	$-SO_2-iPr$	H	H	- OH	H			180-183	594	Método 6
37	-	H	H	H	H	H	H	- OH				118-126	769	Método 6
38	-	H	H	H	H	H	H	- OH				-	635	Método 6
39	-	H	H	H		H	H	- OH	H			134-139	592	Método 6
40	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	F	H			165-200	568	Método 7
41	-	H	H	H		H	H	- OH	H			175-178	606	Método 6
42	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	594	Método 6
43	-	H	H	H		H	H	- OH	H			110-114	608	Método 6

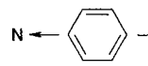
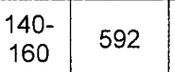
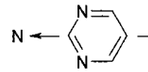
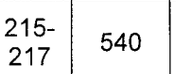
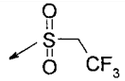
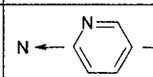
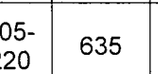
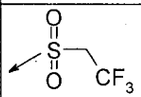
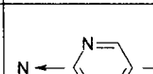
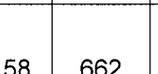
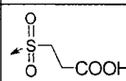
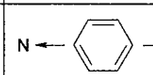
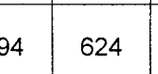
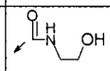
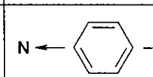
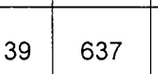
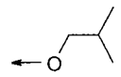
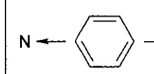
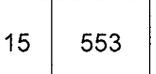
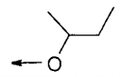
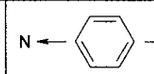
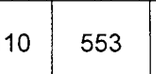
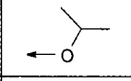
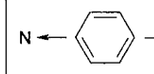
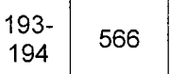
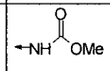
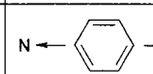
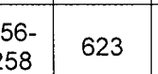
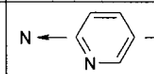
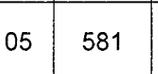
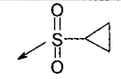
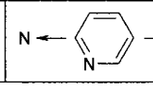
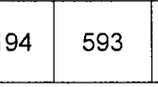
Nº	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
44	-	H	H	H	H	H	H	- OH				118-122	637	Método 6
45	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	620	Método 6
46	-	H	H	H			H	- OH	H			-	545	Método 1
47	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	- OH	Me			120	594	Método 1
48	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	- OH	Me			110	594	Método 1
49	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	610	Método 8
50	-	H	H	H		H	H	- OH	H			82	638	Método 6
51	-	H	H	H	- OH	H	H	- OH	H			131	503	Método 9
52	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			185	580	Método 1
53	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	602	Método 6

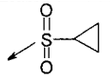
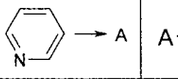
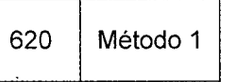
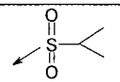
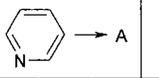
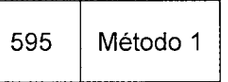
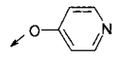
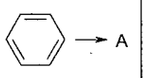
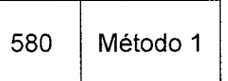
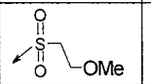
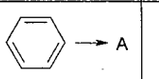
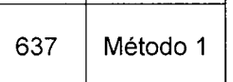
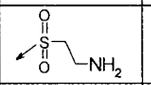
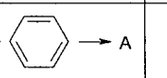
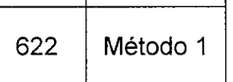
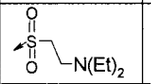
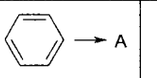
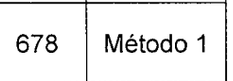
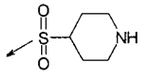
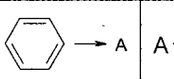
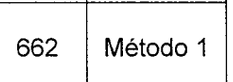
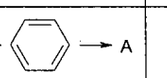
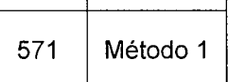
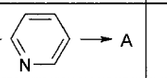
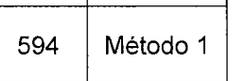
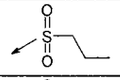
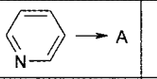
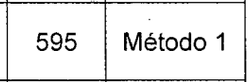
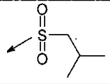
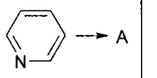
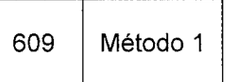
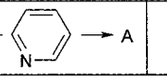
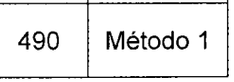
264

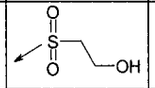
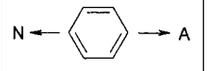
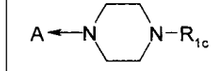
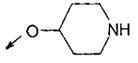
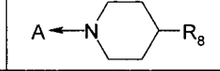
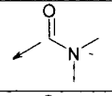
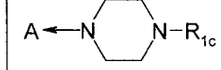
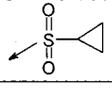
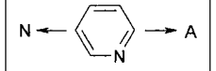
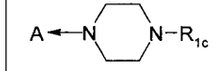
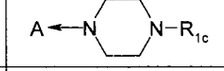
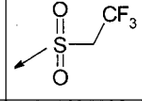
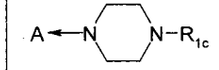
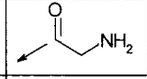
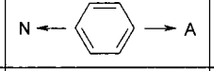
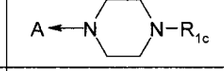
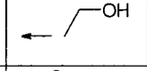
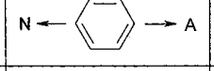
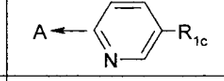
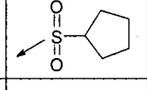
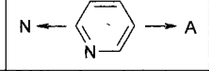
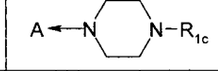
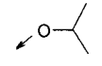
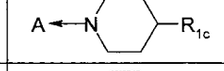
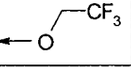
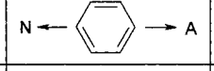
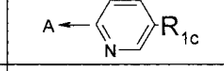
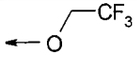
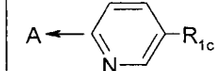
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
54	-	H	H	H		H	H	- OH	H				638	Método 6
55	-	H	H	H	-OMe	H	H	- OH	H			118	512	Método 1
56	-	H	H	H	H	H	H	- OH				-	665	Método 1
57	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			145	568	Método 1
58	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	Me	- OH	H			160	580	Método 1
59	-	H	H	H	$-SO_2Me$	Me	H	- OH	Me			135	594	Método 1
60	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	651	Método 1
61	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			144-153	592	Método 1
62	-	H	H	H	-OMe	H	H	$-CONH_2$	H			196-197	539	Método 1
63	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	610	Método 1
64	-	H	H	H	-OiPr	H	H	- OH	H			98	545	Método 1

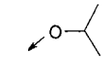
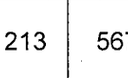
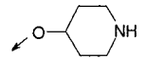
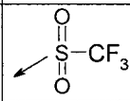
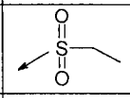
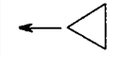
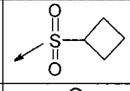
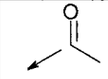
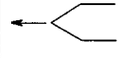
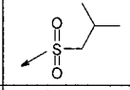
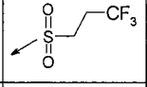
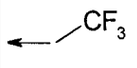
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
65	-	H	H	H	- OH	H	H	- OH	H			220	498	Método 1
66	-	H	H	H	-H	H	H	- OH	H			179-180	515	Método 1
67	-O-	H	H	H	-Br	H	H	H	H			199-200	576	Método 1
68	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			143	619	Método 1
69	-	χ-Cl	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			-	660	Método 1
70	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			155	592	Método 1
71	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	595	Método 1
72	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$	H			230	516	Método 1
73	-	H	H	H	H	H	H	H				139	580	Método 1
74	-	H	H	H		H	H	H	H			188	540	Método 1
75	-	H	H	H		H	H	- OH	H			-	596	Método 10
76	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CONH_2$	H			150-170	619	Método 1

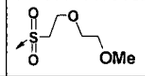
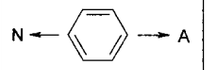
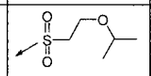
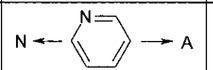
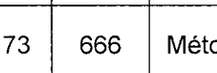
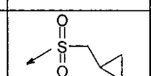
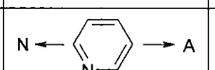
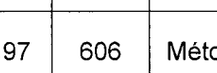
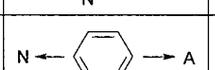
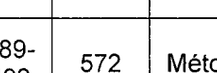
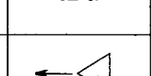
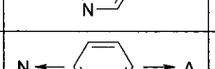
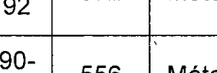
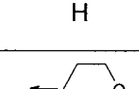
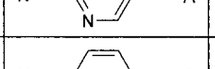
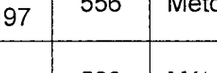
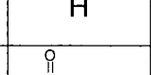
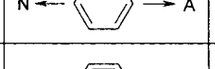
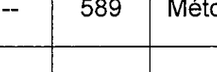
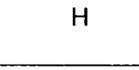
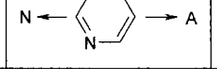
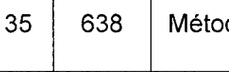
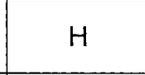
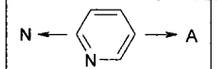
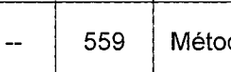
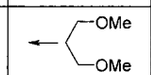
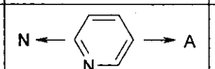
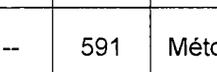
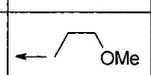
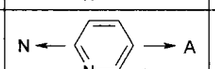
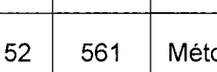
766

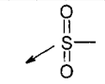
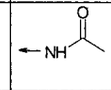
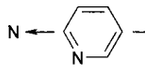
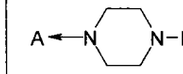
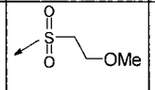
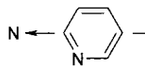
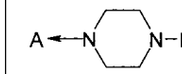
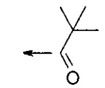
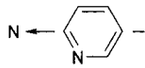
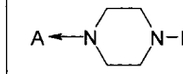
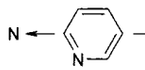
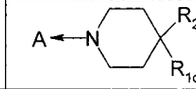
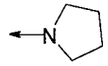
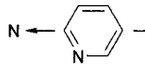
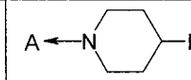
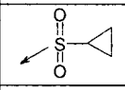
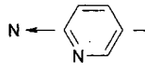
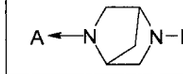
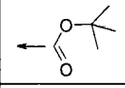
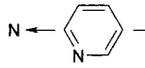
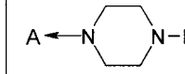
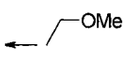
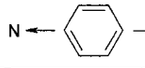
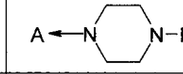
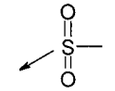
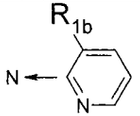
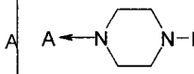
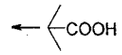
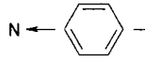
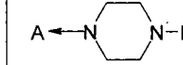
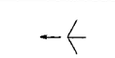
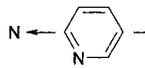
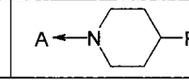
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
77	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	- OH	H			140-160	592	Método 1
78	-	H	H	H	-OiPr	H	H	H	H			215-217	540	Método 1
79	-	H	H	H		H	H	- OH	H			205-220	635	Método 1
80	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			158	662	Método 1
81	-	H	H	H		H	H	- OH	H			94	624	Método 8
82	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H		H			139	637	Método 3
83	-	H	H	H		H	H	- OH	H			115	553	Método 1
84	-	H	H	H		H	H	- OH	H			110	553	Método 1
85	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			193-194	566	Método 1
86	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H		H			256-258	623	Método 1
87	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	- OH	H			105	581	Método 1
88	-	H	H	H		H	H	- OH	H			194	593	Método 1

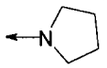
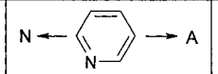
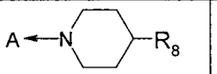
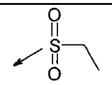
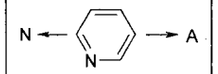
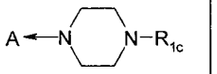
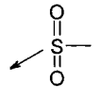
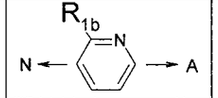
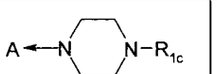
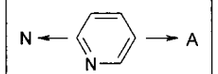
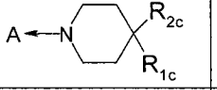
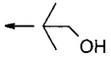
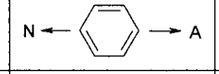
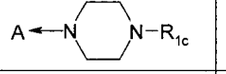
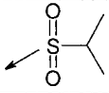
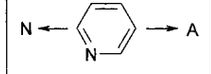
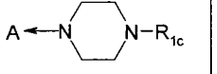
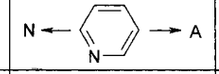
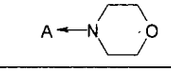
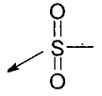
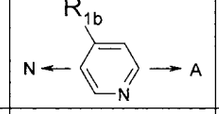
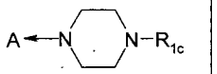
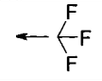
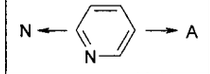
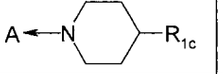
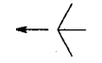
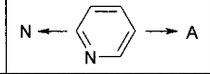
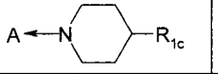
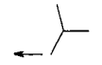
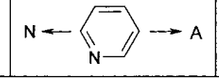
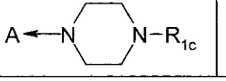
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
89	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			120	620	Método 1
90	-	H	H	H		H	H	- OH	H			176	595	Método 1
91	-	H	H	H	H	H	H	- OH				--	580	Método 1
92	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	637	Método 1
93	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	622	Método 1
94	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	678	Método 1
95	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				230	662	Método 1
96	-	H	H	H	-tBu	H	H	$-CONH_2$	H			228	571	Método 1
97	-	H	H	H	$-SO_2Me$	H	H	$-CONH_2$	H			235	594	Método 1
98	-	H	H	H		H	H	- OH	H			170	595	Método 1
99	-	H	H	H		H	H	- OH	H			205	609	Método 1
100	-	H	H	H	H	H	H	- OH	H			182	490	Método 1

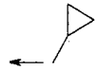
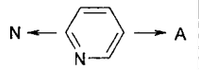
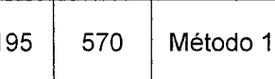
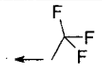
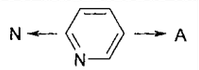
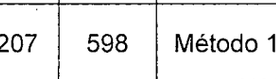
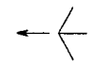
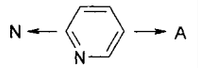
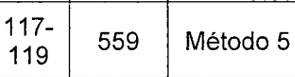
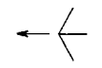
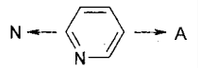
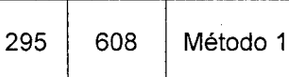
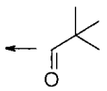
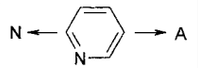
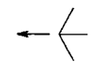
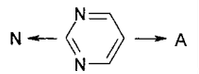
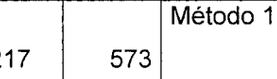
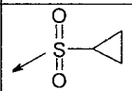
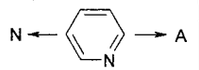
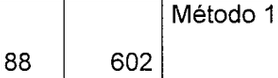
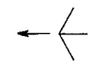
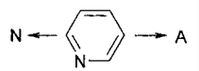
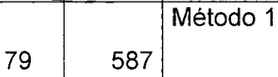
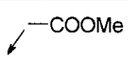
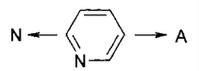
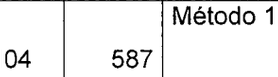
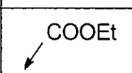
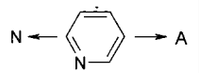
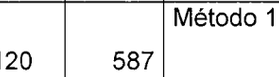
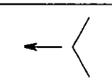
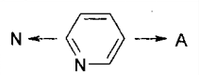
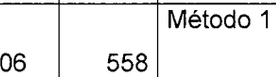
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
101	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	623	Método 1
102	-	H	H	H	H	H	H	- OH				--	586	Método 11
103	-	H	H	H		H	H	- OH	H			86	559	Método 6
104	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			152-155	620	Método 1
105	-	H	H	H	$-SO_2Et$	H	H	$-CONH_2$	H			162-171	607	Método 1
106	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			145-153	661	Método 1
107	-	H	H	H		H	H	- OH	H			190-203	572	Método 6
108	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	538	Método 1
109	-	H	H	H		H	H	- OH	H			185	620	Método 1
110	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			201	572	Método 1
111	-	H	H	H		H	H	- OH	H			148	579	Método 1
112	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	606	Método 1

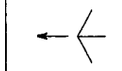
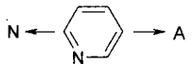
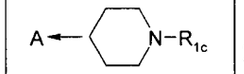
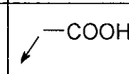
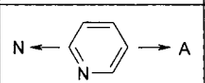
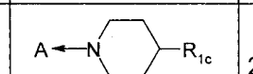
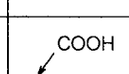
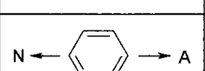
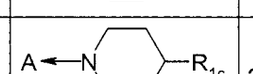
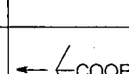
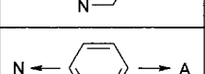
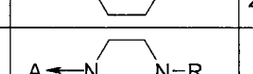
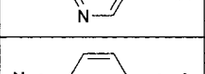
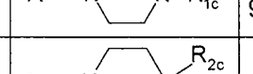
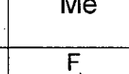
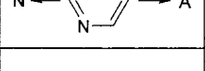
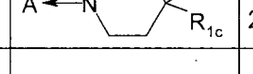
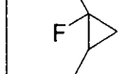
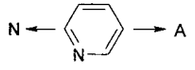
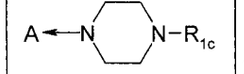
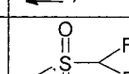
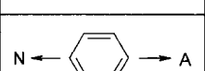
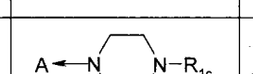
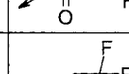
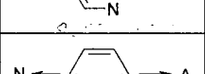
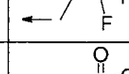
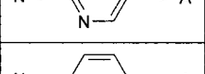
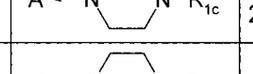
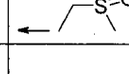
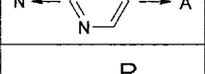
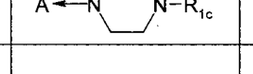
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
113	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			213	567	Método 1
114	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				169-190	608	Método 1
115	-	H	H	H		H	H	- OH	H			176	621	Método 1
116	-	H	H	H	tBu	H	H	- OH	H			130	545	Método 1
117	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			202	608	Método 1
118	-	H	H	H		H	H	- OH	H			161	529	Método 1
119	-	H	H	H		H	H	- OH	H			188	607	Método 1
120	-	H	H	H		H	H	- OH	H			111-135	531	Método 1
121	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	585	Método 6
122	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			204	636	Método 1
123	-	H	H	H		H	H	- OH	H			194-200	649	Método 1
124	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			>200	597	Método 6

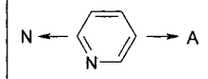
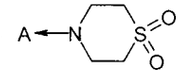
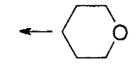
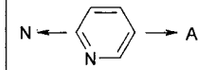
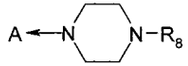
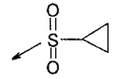
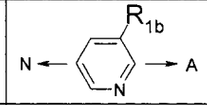
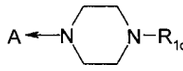
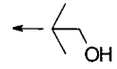
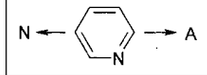
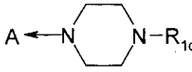
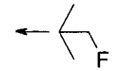
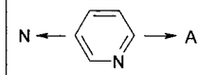
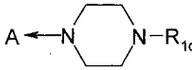
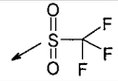
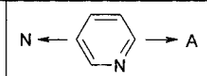
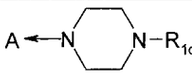
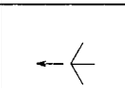
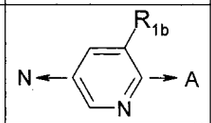
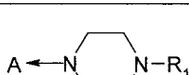
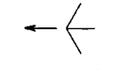
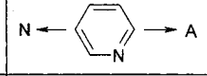
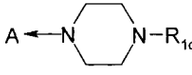
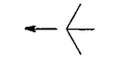
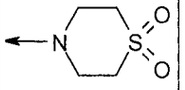
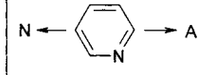
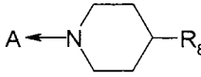
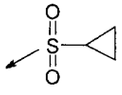
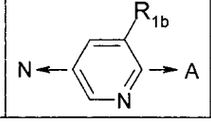
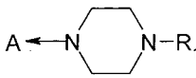
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
125	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	681	Método 1
126	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			173	666	Método 1
127	-	H	H	H		H	H	- OH	H			197	606	Método 1
128	-	H	H	H	tBu	H	H	$-CONH_2$	H			189-192	572	Método 1
129	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			190-197	556	Método 1
130	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				--	589	Método 6
131	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			135	638	Método 1
132	-	H	H	H	H	H	H	- OH				127	606	Método 1
133	-	H	H	H		H	H	- OH	H			--	559	Método 1
134	-	H	H	H		H	H	- OH	H			--	591	Método 1
135	-	H	H	H		H	H	- OH	H			152	561	Método 1
136	-	H	H	H		H	H	- OH	H			155-160	573	Método 1

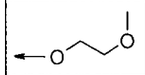
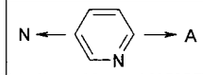
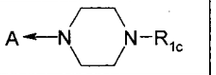
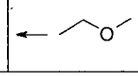
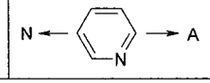
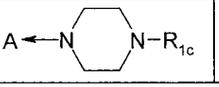
N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
137	-	H	H	H		H	H		H			250	607	Método 12
138	-	H	H	H		H	H	- OH	H			151	611	Método 1
139	-	H	H	H		H	H	- OH	H			100-120	573	Método 1
140	-	H	H	H	F	F	H	- OH	H			100-125	524	Método 1
141	-	H	H	H	H	H	H	- OH				100-125	557	Método 1
142	-	H	H	H		H	H	- OH	H			160	605	Método 1
143	-	H	H	H		H	H	- OH	H			105	589	Método 6
144	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			175-182	100	Método 1
145	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			179-182	608	Método 1
146	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			--	601	Método 13
147	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			225	571	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
148	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$				219 °C	584	Método 1
149	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			175 °C	608	Método 1
150	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			150 - 152	608	Método 1
151	-	H	H	H	F	F	H	$-CONH_2$	H			222	551	Método 1
152	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			194-200	587	Método 14
153	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			195	622	Método 1
154	-	H	H	H	H	H	H	$-CONH_2$	H			215	517	Método 1
155	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			--	608	Método 1
156	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			220	583	Método 1
157	-	H	H	H		H	H	- OH	H			135	544	Método 1
158	-	H	H	H		H	H	- OH	H			209	572	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
159	-	H	H	H		H	H	- OH	H			195	570	Método 1
160	-	H	H	H		H	H	- OH	H			207	598	Método 1
161	-	H	H	H		H	H	CH_2OH	H			117-119	559	Método 5
162	-	β–F	χ–F	H		H	H	$-CONH_2$	H			295	608	Método 1
163	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			213-215	600	Método 2
164	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			217	573	Método 1
165	-	H	H	H		H	H	-CN	H			188	602	Método 15
166	O	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			179	587	Método 1
167	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			104	587	Método 1
168	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			120	587	Método 1
169	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	558	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
170	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			228	571	Método 1
171	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			288	573	Método 14
172	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			250	559	Método 14
173	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			97	630	Método 1
174	-	H	H	H	Me	Me	H	$-CONH_2$	H			235	543	Método 1
175	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			206	606	Método 1
176	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			204	630	Método 1
177	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			208	612	Método 1
178	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			204	622	Método 1
179	-	H	H	Me		H	H	$-CONH_2$	H			189 - 199	586	Método 1
180	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			207	586	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
181	-	H	H	H	H	H	H	-$CONH_2$	H			118-160	565	Método 1
182	-	H	H	H	H	H	H	-$CONH_2$				220	600	Método 1
183	-	H	H	Me		H	H	-$CONH_2$	H			152-154	634	Método 1
184	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$	H			170-180	588	Método 14
185	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$	H			197	590	Método 1
186	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$	H			160	648	Método 1
187	-	H	H	F		H	H	-$CONH_2$	H			210-212	590	Método 1
188	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$	H			252-255	573	Método 3
189	-	H	H	H		H	H	-$CONH_2$				160-200	648	Método 1
190	-	H	H	F		H	H	-$CONH_2$	H			148	637	Método 1

N°	A	R_{1a}	R_{2a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{2c}	R_3	R_4	R_8	Ar_1	Ar_2	PF (°C)	$M+H^+$	Síntesis
191	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			159	589	Método 1
192	-	H	H	H		H	H	$-CONH_2$	H			190	574	Método 1

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima 11β-HSD1 que interviene en el metabolismo de los lípidos y el metabolismo de la glucosa.

Estos ensayos han consistido en medir la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos de la invención sobre la enzima 11beta-HSD1 mediante un ensayo SPA (Ensayo de Centelleo por Proximidad) en formato de 384 pocillos. La proteína 11beta-HSD1 recombinante se produjo en la levadura *S,cerevisiae*. La reacción se realizó incubando la enzima en presencia de ^{3}H-cortisona y de NADPH, en ausencia o en presencia de concentraciones crecientes del inhibidor. Las bolas SPA acopladas a un anticuerpo anti-ratón, preincubadas con un anticuerpo anti-cortisol, permitieron medir la cantidad de cortisol formado durante la reacción.

La actividad inhibidora frente a la enzima 11beta-HSD1 se proporciona por la concentración que inhibe el 50% de la actividad de 11beta-HSD1(CI_{50}).

Las CI_{50} de los compuestos según la invención son inferiores a 1 µM. Por ejemplo, las CI_{50} de los compuestos n° 3, 6, 9, 14, 15, 16, 27, 30, 31, 85, 89, 95, 96, 118, 119, 125, 128, 132 y 137 son respectivamente 0,405 ; 0,624 ; 0,052 ; 0,028 ; 0,049 ; 0,028 ; 0,017 ; 0,094 ; 0,023 ; 0,007 ; 0,004 ; 0,008 ; 0,019 ; 0,008 ; 0,007, 0,007 ; 0,004 ; 0,187 y 0,130 µM.

Con el fin de evaluar las propiedades fármaco-dinámicas de los inhibidores de 11-beta HSD1, se utilizó un ensayo ex vivo que permite medir la actividad de esta enzima en tejidos animales intactos. El compuesto a evaluar se administra oralmente a ratones C57bl/6J a la dosis de 10 mg/kg. 16h después del tratamiento, los animales se sacrifican por dislocación cervical. Se extraen 50 mg de hígado y 200 mg de tejido adiposo subcutáneo de cada animal y se ponen en hielo en placas de 24 pocillos, en 500 µl de PBS que contiene 2 mM de EDTA e inhibidores de proteasas. Los tejidos se cortan con tijera en trozos de aproximadamente 3 mm^3 y se preincuban a 37 °C durante 10 minutos. Se añaden por pocillo 500 µL de PBS que contiene 2 mM de EDTA, inhibidores de proteasas y 1,5 µCi de H^{3}-Cortisona (a 50Ci/mmol). Los tejidos se incuban así a 37°C con agitación suave en presencia del sustrato marcado radiactivamente durante 15 minutos en el caso de los hígados ó 2h en el caso de los tejidos adiposos. La reacción enzimática se para mediante la adición de 500 µL de metanol/HCl 1N (1 :1). El sobrenadante de la reacción se recoge y se congela en nieve carbónica y se centrifuga (20 minutos a 20.000 g) después de descongelarlo con el fin de eliminar el máximo de restos celulares. Las muestras se filtran (sobre filtros Acroprep 24 tipo GHP0,2µm) antes de analizarlas en un equipo de HPLC (Alliance

2695 de Waters), acoplado a un detector de radiactividad (Radioamatic 625TR de perkin Elmer). El análisis se realiza en 100 µl de muestra inyectada en una columna C18 (4,6x75 ; 3,5 µm SUNFIRE de Waters) y eluida con un disolvente isocrático compuesto por H_2O/ácido trifluoroacético/metanol (44,95/0,05/55), durante 8 minutos a un caudal de 1 ml/minuto. Los tiempos de retención de los picos de cortisona y cortisol son respectivamente de 3,5 y 4,5 minutos en estas condiciones. Se utilizó el programa informático Empower Pro2 desarrollado por Waters para el análisis de los cromatogramas. Los picos del trazador marcado radiactivamente se convierten en « pmol de cortisol formado/ µg de tejido » para calcular la inhibición de la conversión de la cortisona en cortisol por la 11-beta HSD1.

Por ejemplo, los compuestos 92 y 99 presentan en los tejidos diana las tasas de inhibición siguientes :

ex-vivo 16h inhib.	Hígado	Grasa subcutánea
Compuesto n°99	85%	80%
Compuesto n°92	85%	60%

Parece pues que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de la enzima 11beta-HSD1. Los compuestos según la invención pueden utilizarse por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la enzima 11beta-HSD1.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento y la prevención de la obesidad, diabetes, trastornos de la microcirculación, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, cognición y demencia, glaucomas, osteoporosis, lipodistrofia, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades hepáticas, determinadas enfermedades infecciosas aumentando la eficacia del sistema inmunitario o para favorecer la cicatrización de las heridas.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos

un compuesto según la invención o una sal aceptable farmacéuticamente, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente. Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

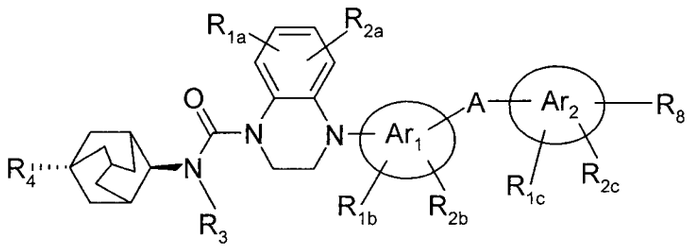
A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales aceptables farmacéuticamente o hidratos o solvatos .

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I) :



(I)

en la que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo o -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alquil-OR_5 ;
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$,

en el estado de base o de ácido o de sal de adición a un ácido o a una base.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un enlace.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque Ar_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o tiazolilo.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Ar_2 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_{1a}, R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_{1c} y R_{2c}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, alcoxi o -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo.

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_3 representa un átomo de hidrógeno.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$ o -$CONH_2$.

9. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH2)_n$- con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido

opcionalmente con un grupo alquilo, -SO_2-alquilo o -$COOR_5$.

10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5, -SO_2-alquilo-$COOR_5$, -SO_2-alquilo-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 o -CO-NR_6-alquil-OR_5,
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$,

en el estado de base o de ácido o de sal de adición a un ácido o a una base.

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo heteroarilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-

alquilo-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquil-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 o -CO-NR_6-alquil-OR_5,

- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$,

en el estado de base o de ácido o de sal de adición a un ácido o a una base.

12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,

- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,

- Ar_2 representa un grupo heterocicloalquilo (tal como un grupo piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano),

- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -$COOR_5$, -alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquil-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O-,

- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,

- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5,

hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -$CONR_6R_7$, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5 o -CO-NR6-alquil-OR5,

- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

- R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo o piridinilo, estando dicho grupo Het sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$,

en el estado de base o de ácido o de sal de adición a un ácido o a una base.

13. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se elige entre :

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-(4-piridin-2-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[4-(4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-{4-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil]-tiazol-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Adamantan-2-ilamida del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. Éster metílico del ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico,

. Ácido 4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantano-1-carboxílico,

. (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-

fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(piridin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1-metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-hidroxi-1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[2-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-4-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster bencílico del ácido trans-4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-carboxílico,

. (5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-fluoro-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(4-isopropil-piperacina-1-carbonil)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-5-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (4-Hidroxi-adamantan-1-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster bencílico del ácido trans-4-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-piperidina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Fluoro-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclobutanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(butano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-3,3-dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-((3R,5S)-4-metanosulfonil-3,5-

dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Ácido trans- (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético,

.Éster etílico del ácido trans- (4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-acético,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

. (5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster etílico del ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,

.Éster metílico del ácido trans-3-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-propiónico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-morfolin-4-il-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridacin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-metil-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-3,5-dimetil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(3-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-piperacin-1-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-6-cloro-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-metanosulfonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-morfolin-4-il-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2-amino-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(8-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(8-metanosulfonil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Ácido trans-3-(4-{4-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacina-1-sulfonil)-propiónico,

.[5-(2-Hidroxi-etilcarbamoil)-adamantan-2-il]-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isobutoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-sec-butoxi-piridin-2-il)-fenil]-

3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.Éster metílico del ácido trans- [4-({4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carbonil}-amino)-adamantan-1-il]-carbámico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-dietilamino-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidina-4-sulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(piperidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-amino-acetil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopentanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-pirimidin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[6-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclobutanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-acetil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(1-etil-propil)-piperacin-1-

il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etanosulfonil]-piperacin-1-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-isopropoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido 4-[5-(4-ciclopropilmetanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

.(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(7-metanosulfonil-2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-1-metoximetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3-metoxi-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3-metil-butiril)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Acetilamino-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[4-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-metoxi-etanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(5-ciclopropanosulfonil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Éster terc-butílico del ácido trans-4-{6-[4-(5-hidroxi-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-piridin-3-il}-piperacina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

Ácido trans-2-(4-{4-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-fenil}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-terc-butil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-etanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-6-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-difluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(propano-2-sulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-metanosulfonil-piperacin-1-il)-4-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Hidroxi-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4-terc-butil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isobutil-piperacin-1-il)-

piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropilmetil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Hidroximetil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-6,7-difluoro-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-dimetil-propionil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-terc-butil-piperacin-1-il)-pirimidin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Ciano-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(1-terc-butil-piperidin-4-iloxi)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
Éster metílico del ácido trans-{6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-acético,
Éster etílico del ácido trans-6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-isopropil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(1'-terc-butil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
Ácido trans-{6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-il}-acético,
Ácido trans-6'-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico,
Éster etílico del ácido trans-2-(4-{6-[4-(5-carbamoil-adamantan-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il]-piridin-3-il}-piperacin-1-il)-2-metil-propiónico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-(4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2,2-difluoro-ciclopropilmetil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(difluoro-metanosulfonil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico, (5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido *trans* 4-{5-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(1,1-dioxo-1lambda6-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

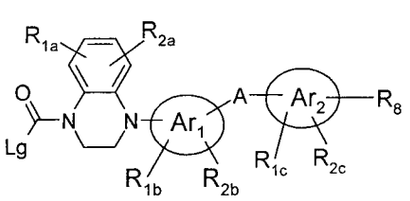
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-ciclopropanosulfonil-piperacin-1-il)-3-metil-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-{5-[4-(2-fluoro-1,1-dimetil-etil)-piperacin-1-il]-piridin-2-il}-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico,

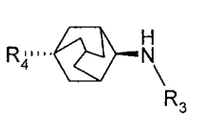
(5-Carbamoil-adamantan-2-il)-amida del ácido trans-4-[5-(4-trifluorometanosulfonil-piperacin-1-il)-piridin-2-il]-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-1-carboxílico.

14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) :



(IV)

en la que A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12 y Lg representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (V) :

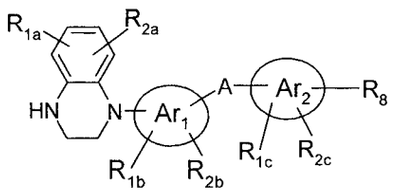


(V)

en la que R_3 y R_4 son tales como se han definido en una cualquiera de las

reivindicaciones 1, 7, 8 y 10 a 12.

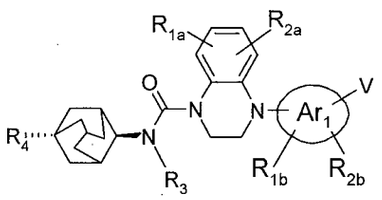
15. Procedimiento de preparación según la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) :



(II)

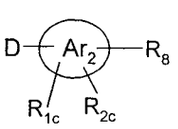
en la que A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12, con un compuesto de fórmula Lg-CO-Lg, en la que Lg representa grupos salientes, en presencia de una base.

16. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que A representa un enlace, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) :



(XXVII)

en la que Ar_1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b}$, R_3 y R_4 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 8 y 10 a 13 y V representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (XVI) :

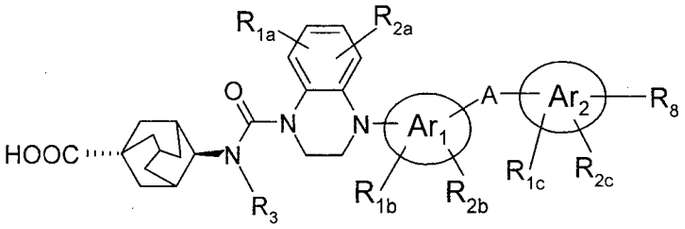


(XVI)

en la que Ar_2, R_{1c}, R_{2c} y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6, 9 y 10 a 13 y D representa un grupo organometálico, en presencia de un catalizador organometálico y de una base.

17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_4 representa una función amida,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIX) :

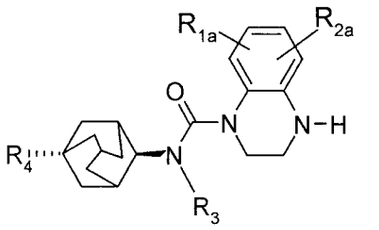


(XXXIX)

en la que A, Ar1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$, R_3 y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 13,

con un compuesto de fórmula (XXXVI), H-NR_6R_7, en la que R_6 y R_7 son tales como se han definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento peptídico y de una base.

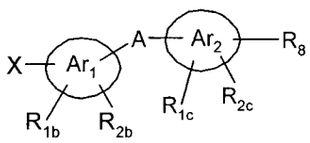
18. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (XLII) :



(XLII)

en la que R_{1a}, R_{2a}, R_3 y R_4 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 7, 8 y 10 a 12

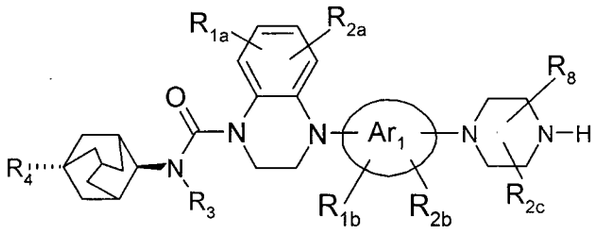
con un compuesto de fórmula (VII) :



(VII)

en la que A, Ar1, Ar_2, $R_{1b,c}$, $R_{2b,c}$ y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 10 a 12 y X es un grupo saliente, en presencia de un catalizador organometálico y de una base.

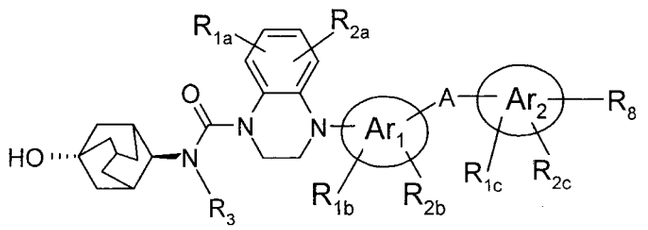
19. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Ar_2 es un grupo piperacina, A es un enlace sencillo conectado directamente sobre uno de los dos nitrógenos de la piperacina, R_{1c} está conectado sobre el otro átomo de nitrógeno de la piperacina; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (LII) :



(LII)

en la que Ar1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b,c}$, R_3, R_4 y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 6, 9 y 10 a 12 con un compuesto de fórmula (LIII) Lg-R_{1C} en presencia de una base o con un compuesto (LIV) O=R_{1C} en presencia de un reductor.

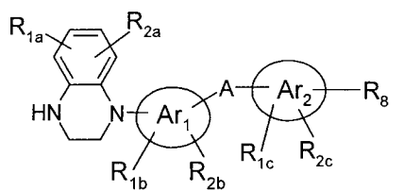
20. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R_4 es un átomo de halógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (LVI) :



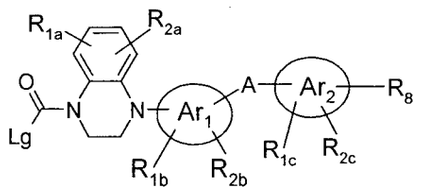
(LVI)

en la que A, Ar1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$, R_3 y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 12 con un reactivo de halogenación.

21. Compuestos de fórmulas (II) y (IV) :



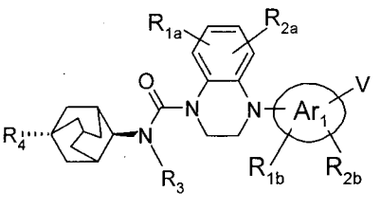
(II)



(IV)

en las que A, Ar_1, Ar_2, $R_{1a,b,c}$, $R_{2a,b,c}$ y R_8 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 9 a 12 y Lg representa un grupo saliente.

22. Compuesto de fórmula (XXVII) :



(XXVII)

en la que Ar_1, $R_{1a,b}$, $R_{2a,b}$, R_3 y R_4 son tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 8 y 10 a 12 y V representa un grupo saliente.

23. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal de adición de este compuesto a un ácido o a una base aceptable farmacéuticamente, o también un solvato del compuesto de fórmula (I).

24. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

25. Utilización de un compuesto de formula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para el tratamiento y la prevención de la obesidad, diabetes, trastornos de la microcirculación, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, cognición y demencia, glaucomas, osteoporosis, lipodistrofia, hipertrofia cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades hepáticas, determinadas enfermedades infecciosas aumentando la eficacia del sistema inmunitario o de las heridas favoreciendo la cicatrización.

Resumen:

La invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula (I) en la que A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2- ; Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo ; Ar_2 representa un grupo fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ; $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$ representan un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7 -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alquil-O-alquil-OR_5, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o $R_{1a,}$ $R_{1b,}$ R_{1c} están unidos respectivamente a $R_{2a,}$ $R_{2b,}$ R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ; R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo o -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alquil-OR_5 ; $R_{5,}$ R_6 y R_7 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o –alquil-fenilo, y R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -SO_2-alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/000083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/10 C07D401/12 C07D417/04 A61K31/495 A61K31/506
A61P3/00 A61P9/12 A61P25/28 A61P27/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/056745 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) the whole document	1-25
A	WO 2008/000951 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALETRU MICHEL [FR]; BRAUN ALAIN [FR]; NAMANE CLAU) 3 January 2008 (2008-01-03) the whole document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 novembre 2009	20/11/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, Ariane

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2009/000083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004056745 A	08-07-2004	AU 2003299243 A1	14-07-2004
		BR 0317716 A	22-11-2005
		CA 2508621 A1	08-07-2004
		CN 1729158 A	01-02-2006
		CN 1915964 A	21-02-2007
		WO 2004056744 A1	08-07-2004
		EP 1581476 A2	05-10-2005
		HR 20050555 A2	30-06-2006
		JP 2006511570 T	06-04-2006
		KR 20050088170 A	02-09-2005
		MX PA05006852 A	16-08-2005
		NZ 541037 A	30-04-2008
		US 2006079506 A1	13-04-2006
		US 2008096869 A1	24-04-2008
WO 2008000951 A	03-01-2008	AR 061642 A1	10-09-2008
		AU 2007264792 A1	03-01-2008
		CA 2648769 A1	03-01-2008
		EP 2046791 A2	15-04-2009
		KR 20090021193 A	27-02-2009
		US 2009170894 A1	02-07-2009
		UY 30447 A1	31-01-2008

303

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000083

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D401/10 C07D401/12 C07D417/04 A61K31/495 A61K31/506
A61P3/00 A61P9/12 A61P25/28 A61P27/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2004/056745 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 juillet 2004 (2004-07-08) le document en entier	1-25
A	WO 2008/000951 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALETRU MICHEL [FR]; BRAUN ALAIN [FR]; NAMANE CLAU) 3 janvier 2008 (2008-01-03) le document en entier	1-25

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
13 novembre 2009	20/11/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, Ariane

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2009/000083

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004056745 A	08-07-2004	AU 2003299243 A1	14-07-2004
		BR 0317716 A	22-11-2005
		CA 2508621 A1	08-07-2004
		CN 1729158 A	01-02-2006
		CN 1915964 A	21-02-2007
		WO 2004056744 A1	08-07-2004
		EP 1581476 A2	05-10-2005
		HR 20050555 A2	30-06-2006
		JP 2006511570 T	06-04-2006
		KR 20050088170 A	02-09-2005
		MX PA05006852 A	16-08-2005
		NZ 541037 A	30-04-2008
		US 2006079506 A1	13-04-2006
		US 2008096869 A1	24-04-2008
WO 2008000951 A	03-01-2008	AR 061642 A1	10-09-2008
		AU 2007264792 A1	03-01-2008
		CA 2648769 A1	03-01-2008
		EP 2046791 A2	15-04-2009
		KR 20090021193 A	27-02-2009
		US 2009170894 A1	02-07-2009
		UY 30447 A1	31-01-2008

305

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

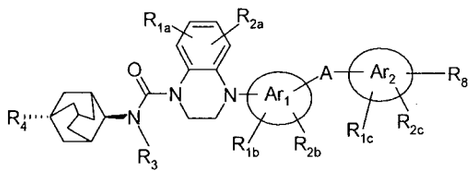
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 401/012**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **0800429** **28/01/2008** **FR** **0804521** **08/08/2008** **FR**	(72) Inventor(es) **ALAIN BRAUN Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/08/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 27/01/2009 No. de solicitud PCT/FR2009/000083	(87) Publicación internacional Fecha: 17/09/2009 N° publicación: ***WO 2009/112691 A3***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE UREA DE TETRAHIDROQUINOXALINA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I) :



(I)

en la que :

- A representa un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -O-CH_2-,
- Ar_1 representa un grupo fenilo o heteroarilo,
- Ar_2 representa un grupo fenilo, un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo,
- $R_{1a,b,c}$ y $R_{2a,b,c}$, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, -alquil-cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno, -OR_5 (hidroxi o alcoxi), hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-alcoxi, halógenoalquilo, -O-halógenoalquilo, oxo, -CO-alquilo, -CO-alquilo-NR_6R_7, -CO-halógenoalquilo, -$COOR_5$, alquil-$COOR_5$, -O-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo, -SO_2-alquil-cicloalquilo, -SO_2-alquilo-OR_5, -SO_2-alquil-$COOR_5$, -SO_2-alquil-NR_6R_7, -SO_2-halógenoalquilo, alquil-SO_2-alquilo, -SO_2-NR_6R_7, -SO_2-alquil-alcoxi-alcoxi, -$CONR_6R_7$, -alquil-$CONR_6R_7$ o -O-alquil-NR_6R_7, o R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} están unidos respectivamente a R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} y al átomo de carbono al que están unidos y representan –O-alquil-O- ;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, -OR_5, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$, -NR_6R_7, -$CONR_6R_7$, -SO_2-alquilo o -SO_2-NR_6R_7, -NR_6-$COOR_5$, -NR_6-COR_5, -CO-NR_6-alquil-OR_5 ;
- R_5, R_6 y R_7, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo –alquil-fenilo, y

R_8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo de fórmula -B-Het, en la que B puede estar ausente o representar un enlace, un átomo de oxígeno o un grupo -CO- o -SO_2-$(CH_2)_n$ con n igual a 0, 1 ó 2 y en la que Het representa un heteroarilo o un heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos elegidos entre los grupos alquilos, -SO_2-alquilos y -$COOR_5$,
en el estado de base o de ácido o de sal de adición a un ácido o a una base.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque A representa un enlace.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque Ar_1 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o tiazolilo.

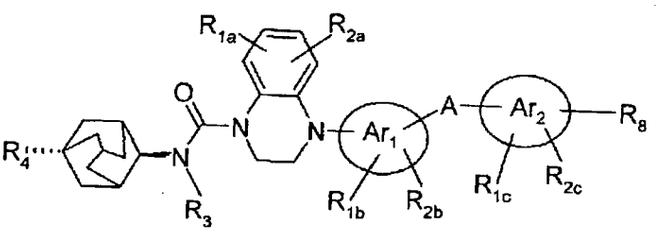
4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Ar_2 representa un grupo fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octano, morfolinilo, tiomorfolinilo, octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina ó 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_{1a}, R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi.

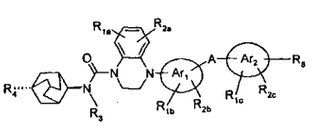
6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_{1c} y R_{2c}, idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo, alcoxi o -SO_2-alquilo, -SO_2-cicloalquilo.

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_3 representa un átomo de hidrógeno.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, hidroxi, hidroxi-alquilo, -$COOR_5$ o -$CONH_2$.



(I)



(I)

307

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092048- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 16:34:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 308

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,769
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354701734	21/06/2010	53,749,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR	$67,000.00
		TOTAL : $	$67,000.00

SON: SEISCIENTOS SESENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 14775-84-138-2

308

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092048- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 16:34:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 308

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,679
FECHA : JULIO 27 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542474	26/07/2010	63,413,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** S.DISTINTIVO INSCRIPCION AFECTACI	280,000.00
		TOTAL : $	280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 14775-891-138-2

309

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-092048- -00000-0000
Fecha: 2010-07-28 16:34:43 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 308

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] Art 33 Decisión 486/00

- [ ] Indicación que se solicita una patente.
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Descripción de la invención
- [ ] Dibujos de ser estos pertinentes
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa [ ] Incompleta [ ]

PATENTE DE INVENCIÓN PCT [X] MODELO DE UTILIDAD PCT [ ] Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- [X] Indicación que se solicita una PCT
- [X] Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- [X] Dibujos de ser estos pertinentes
- [X] Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa [X] Incompleta [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ] (Art. 119 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita Diseño industrial
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ] (Art. 92 Decisión 486/00)

- [ ] Indicación que se solicita un esquema de trazado
- [ ] Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- [ ] Representación gráfica de un esquema de trazado
- [ ] Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa [ ] Incompleta [ ]

310

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 092048
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/000083
	Fecha inicio fase nacional	28/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11654

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 SET. 2010
adpa11