



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362- -00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362- -00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 315

1

☐ Corrección de Error Material

2

SOLICITANTE

Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 3-5-1 Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo 103-8426,
Japón

Domicilio: Tokyo,
Japón

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

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

Número de expediente: 10.132.362

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 35 reivindicaciones y solicito a Su Despacho tener en cuenta que las páginas 25 y 58 de la descripción han sido corregidas.

Por lo tanto, solicito tener en cuenta estas correcciones presentadas para continuar con el trámite de la presente solicitud de Patente.

6

Comprobante de pago No. 11- 251 Fecha: 3 de enero de 2011

Comprobante de pago No. 11- 252 Fecha: 3 de enero de 2011

Comprobante de pago No. 11- 253 Fecha: 3 de enero de 2011

Comprobante de pago No. 11-272 Fecha: 3 de enero de 2011

630

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.



Comprobante de pago por 3 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$81.000.00, ya que con la presentación de la Solicitud patente se realizo el pago por 22 reivindicaciones adicionales después de la décima.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Luz Clemencia GóeBaez

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

SCT

DERIVADO DE HIDROXI-QUINOXALIN-CARBOXAMIDA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de hidroxiquinoxalin-carboxamida, y a las sales farmacológicamente aceptables del mismo, que son útiles como productos farmacéuticos. De una manera más particular, la presente invención se refiere a un derivado de hidroxiquinoxalin-carboxamida, y a las sales farmacológicamente aceptables del mismo, que demuestran una acción anticoagulante.

TÉCNICA ANTECEDENTE

En los años recientes, el plazo de vida promedio ha llegado a ser más largo y el tamaño de la población de ancianos ha aumentado debido al progreso en el cuidado médico. En adición, la proporción de las personas que sufren de enfermedades cardiovasculares ha aumentado debido a los cambios en los hábitos en el comer y en el estilo de vida. En particular, no solamente las enfermedades trombóticas, tales como infarto cerebral, infarto de miocardio, o alteración circulatoria periférica demuestran altos índices de mortalidad, sino que las serias restricciones vitales causadas por las secuelas presentan una enorme carga para los pacientes. La inhibición de la formación de trombos es importante para prevenir y tratar estas enfermedades.

El aumento de la coagulación sanguínea ha sido convencionalmente una de las causas de angina inestable, infarto cerebral, embolia cerebral, infarto de miocardio, infarto pulmonar, embolia pulmonar, enfermedad de Buerger, trombosis de venas profundas, síndrome de coagulación intravascular generalizada, trombosis en seguida de reemplazo de válvula protésica, reoclusión en seguida de reconstrucción vascular, y trombosis durante la circulación extracorpórea. De conformidad con lo anterior, existe una

necesidad de un anticoagulante oral que tenga una respuesta superior a la dosis, sustentividad, bajo riesgo de hemorragia y pocos efectos secundarios (Documento No Patentado 1).

Los anticoagulantes orales que se encuentran actualmente en el mercado son fármacos basados en cumarina, como es representado por la warfarina (Documento de Patente 1). Este fármaco inhibe el suministro de vitamina K reducida mediante la inhibición del ciclo metabólico de la vitamina K, e inhibe la modificación mediante γ -carboxilación (modificación de Gla) de los residuos de ácido glutámico mediante la γ -carboxilasa. Esto conduce al fármaco para inhibir la activación de los factores de coagulación sanguínea dependientes de la vitamina K (tales como FII, FVII, FIX o FX), y demuestra una potente acción anticoagulante. Sin embargo, aunque la warfarina demuestra efectos farmacológicos potentes y estables, tiene un estrecho rango terapéutico efectivo, y requiere del monitoreo mediante un muestreo frecuente de sangre con el objeto de acomodar las diferencias individuales en la dosis efectiva. En adición, el riesgo de desviarse del rango terapéutico debido a las interacciones de los fármacos, también se ha señalado la influencia de la vitamina K de la dieta. Por consiguiente, existe un deseo de un anticoagulante oral que permita controlar fácilmente los efectos farmacológicos con un monitoreo de baja frecuencia, que tenga una seguridad superior, y que tenga una alta versatilidad general.

En los años recientes, se ha reportado un derivado de cumarina ATI-5923 (Documento de Patente 2) que está diseñado para evitar la interacción de la warfarina con los fármacos, y actualmente se está sometiendo a estudios clínicos. En adición, se ha reportado la sulfaquinoxalina como un compuesto diferente de un derivado de cumarina (Documento No Patentado 2). Sin embargo, la estructura de hidroxiquinoxalina que tienen los compuestos de la presente solicitud como una estructura parcial de los mismos, no se

da a conocer ni se sugiere en estos documentos de la técnica anterior.

[Documento de Patente 1] Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 2,642,441.

5 [Documento de Patente 2] Solicitud Internacional Número WO 2005/100336.

[Documento No Patentado 1] Thrombosis Research, Volumen 68, páginas 507-512, 1992.

10 [Documento No Patentado 2] Archive of Biochemistry and Biophysics, Volumen 269, páginas 18-24, 1989.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[Problemas que serán resueltos por la invención]

Como un resultado de la conducción de estudios sobre la síntesis de compuestos que sean capaces de inhibir la activación de los factores de coagulación sanguínea, como se describe anteriormente, junto con la acción farmacológica de los mismos, los inventores de la presente invención encontraron que un grupo de compuestos que tienen, para su estructura básica, un derivado de hidroxi-quinoxalin-carboxamida, tienen una acción anticoagulante superior, conduciendo de esta manera a la realización de la presente invención.

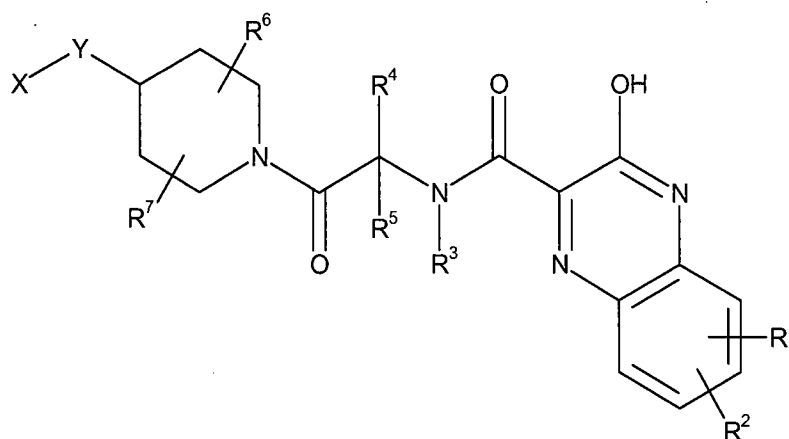
15

[Medios para resolver los problemas]

La presente invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (i):

20



5

en donde:

10 cada uno de R¹ y R² representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15

cada uno de R⁶ y R⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20

X representa un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico (en donde el grupo heterocíclico incluye heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos, y contiene de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno), el cual puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α,

25

Y representa -CHRa-, -C(OH)Ra-, -CO-, -O-, -NRa-, -S-,
-SO- o -SO₂-,

Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono, o un grupo alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

en el caso en donde Ra en Y es un grupo alquilo de 1 a 4
átomos de carbono, un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono, o un grupo alcanóilo de 1 a 4 átomos de carbono, Ra puede
formar un anillo de 5 ó 6 miembros mediante su enlace con un átomo
que sea un componente de X,

el grupo sustituyente α representa:

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un
grupo hidroxilo;

un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo
alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4
átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo
cicloalcoxilo de 3 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar
sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) a partir del grupo
sustituyente β ;

-OCORb, -CORb, -COORb, -CONRbRc, -NRbRc, -NRbC
ORc, -NRbSORc, -NRbSO₂Rc, -SRb, -SORb, -SO₂Rb;

un grupo fenilo, y

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, el cual puede
estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en
donde el grupo heterocíclico incluye heterociclos aromáticos y
heterociclos no aromáticos, y contiene de 1 a 3 átomos
seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de
nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno),

cada uno de Rb y Rc representa independientemente un
átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o

un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

el grupo sustituyente β representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcanóxido de 1 a 4 átomos de carbono,

5 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(2) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, en donde cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

10 (3) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, en donde cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

(4) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, en donde R^1 y R^2 representan ambos un átomo de hidrógeno,

(5) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (4) anteriores, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

15 (6) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (4) anteriores, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno,

(7) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquino de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo hidroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 representa un átomo de hidrógeno,

25 (8) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable

del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde R^4 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno,

5 (9) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde R^4 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno,

10 (10) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde R^4 representa un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno,

 (11) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono,

15

 (12) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terbutilo o un grupo ciclopropilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno,

20

 (13) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (12) anteriores, en donde cada uno de R^6 y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

25 (14) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable

del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (12) anteriores, en donde R^6 y R^7 representan ambos un átomo de hidrógeno,

(15) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde
5 X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, o un grupo benzotiazolilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo
10 sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo acetoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo acetilo, un grupo metoxi-carbonilo, un grupo etoxi-carbonilo, un grupo dimetil-carbamoilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo morfolino, un grupo pirazolilo, un grupo metil-pirazolilo, un grupo
15 oxadiazolilo, un grupo metil-oxadiazolilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo,

(16) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde
20 X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo
25 hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo

isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo,

(17) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, o un grupo 5-pirimidinilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terbutilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo,

(18) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde X representa un grupo fenilo o un grupo 2-piridilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, y un grupo trifluoro-metoxilo,

(19) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde X representa 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 4-trifluoro-metoxi-fenilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluoro-metil-piridin-2-ilo o 6-metoxi-piridin-3-ilo,

(20) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde

X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo,

(21) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, o un grupo pirimidinilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo y un grupo fenilo,

(22) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (14) anteriores, en donde X representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo trifluoro-metilo, y un grupo trifluoro-metoxilo,

(23) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriores, en donde Y representa -CO-, -O- o -NRa-, Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, y Ra puede formar un

anillo de 5 miembros mediante su enlace con un átomo que sea un componente de X en el caso en donde Ra sea un grupo etilo en Y,

(24) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriores, en donde
5 Y representa -O- o -NRa-, y Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo,

(25) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en cualquiera de (1) a (22) anteriores, en donde Y representa -O-,

10 (26) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

N-((1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-

- metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-
 piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 5 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 10 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-({4-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
 15 carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-({4-[4-(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
 carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-
 oxi}-piperidin-1-il)-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 20 N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 25 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

- N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- 5 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-({4-[5-cloro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-({4-[5-fluoro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[6-metoxi-piridin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1S)-1-({4-[(2,4-difluoro-fenil)-(hidroxi)-metil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 25 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-ciclopropil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-((1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-((1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 (27) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

N-[(1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-

- metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-
 piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 5 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 10 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-({4-[5-fluoro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-
 15 carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-({4-[5-cloro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-
 carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-
 oxi}-piperidin-1-il)-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
 20 N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 25 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

- N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinossalin-2-carbossamida,
- 5 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 10 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-({4-[5-cloro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-({4-[5-fluoro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-([4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 15 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 25 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-

il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-
 piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-
 5 ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-
 piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-
 carboxamida,
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 10 carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-
 dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-
 dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 15 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
 2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-
 20 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
 carbonil)-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y
 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-
 oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-
 25 carboxamida,

(28) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, descrito en (1) anterior, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

- 5 N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-((1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- 20 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 25

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-
2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida, y

5 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida.

(29) Una composición farmacéutica, la cual comprende, como
un ingrediente activo, un compuesto o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo, seleccionado a partir de aquéllos descritos en
10 cualquiera de (1) a (28) anteriores,

(30) una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar un
trastorno de la coagulación sanguínea, el cual comprende, como un
ingrediente activo, un compuesto o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo, seleccionado a partir de aquéllos descritos en
cualquiera de (1) a (28) anteriores,

(31) una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar
tromboembolismo, deficiencia congénita del factor anticoagulante, o
anormalidad de plasminógeno, la cual comprende, como un
ingrediente activo, un compuesto o una sal farmacológicamente
aceptable del mismo, seleccionado a partir de aquéllos descritos en
15 cualquiera de (1) a (28) anteriores, y,

(32) una composición farmacéutica para prevenir
trombogénesis en seguida de cirugía de reemplazo de válvula
artificial, o trombogénesis causada por fibrilación auricular no
valvular, o fibrilación auricular que acompaña a cardiopatía valvular,
20 la cual comprende, como un ingrediente activo, un compuesto o una
sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionado a partir
de aquéllos descritos en cualquiera de (1) a (28) anteriores.

En adición, la presente invención proporciona un método para
prevenir y/o tratar trastornos de la coagulación sanguínea, el cual
25 comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o de

una sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de aquéllos descritos en cualquiera de (1) a (28) anteriores, a un animal de sangre caliente (y de preferencia a un ser humano) (tal como un método para prevenir y/o tratar tromboembolismo, 5 deficiencia congénita del factor anticoagulante, o anormalidad de plasminógeno, o un método para prevenir trombogénesis en seguida de cirugía de reemplazo de válvula artificial, o trombogénesis causada por fibrilación auricular no valvular, o fibrilación auricular que acompaña a cardiopatía valvular).

10 En la fórmula general (i) anteriormente mencionada, un "átomo de halógeno" en las definiciones de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , α y β , se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. Es de preferencia un átomo de flúor o un átomo de cloro, y de una manera muy preferible es un átomo de flúor.

Un "grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", en las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R_a , R_b , R_c y α , se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, o butilo terciario.

15 Un "grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", en las definiciones de R_a , R_b y R_c , se refiere a un grupo en donde uno o dos o más átomos de hidrógeno del "grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" anteriormente mencionado están sustituidos por los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados. Los ejemplos son fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo y 2,2,2-trifluoro- 20 etilo, y de preferencia trifluoro-metilo.

Un "grupo hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" en las definiciones de R^4 y R^5 , se refiere a un grupo en donde uno o dos o más átomos de hidrógeno del "grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" anteriormente mencionado están sustituidos por grupos 25 hidroxilo. Los ejemplos son hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-

etilo, 1-hidroxi-1-metil-etilo, 1-hidroxi-2-metil-propilo y 3-hidroxi-butilo. Es de preferencia 1-hidroxi-1-metil-etilo.

Un "grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono", en las definiciones de R^4 , R^5 y α , se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, isopropeno, 1-metil-2-propeno, 2-metil-2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo o 1,3-butadienilo. Es de preferencia un grupo alqueno que tiene 2 ó 3 átomos de carbono.

Un "grupo alquino de 2 a 4 átomos de carbono", en las definiciones de R^4 y R^5 , se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etino, 2-propino, 1-metil-2-propino, 2-metil-2-propino, 2-butino o 3-butino. Es de preferencia un grupo alquino que tiene 2 ó 3 átomos de carbono.

Un "grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono", en las definiciones de R^4 y R^5 , se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Un "grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono", en la definición de α , se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, el "grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono" anteriormente mencionado, o ciclohexilo.

Un "grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico", en la definición de X, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, el "grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado o ciclo-octilo, ciclono-nilo, o tetrahidro-naftilo.

Un "grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico", en la definición de X, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo

o naftilo, y de preferencia fenilo.

Un "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros", en la definición de α , incluye heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos monocíclicos de 5 ó 6 miembros, y el grupo heterocíclico contiene de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno.

Los grupos heterocíclicos aromáticos que son un "grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros" incluyen los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos que contienen de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, tales como los grupos de anillo de 5 miembros, tales como pirrolilo, tienilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tiadiazolilo, y los grupos de anillo de 6 miembros, tales como los grupos piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los ejemplos preferidos incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 3-piridazinilo, 2-pirimidinilo y 5-pirimidinilo, mientras que los ejemplos más preferidos incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 3-piridazinilo y 2-pirimidinilo.

Entre los "grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros", un grupo heterocíclico no aromático se refiere a un grupo en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo monocíclico o de un grupo cicloalquenilo monocíclico que tiene 5 ó 6 átomos de carbono, están sustituidos con un átomo seleccionado a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno.

Los grupos heterocíclicos no aromáticos que son "grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos como un anillo del grupo de 5 miembros, tales como pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, oxazolidinilo o tiazolidinilo; y un grupo de anillo de 6 miembros, tal como piperidilo, tetrahydro-piridilo, dihidro-

piridilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Un "grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico", en la definición de X, incluye heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos de 5 a 10 miembros monocíclicos o bicíclicos, y el grupo heterocíclico contiene de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno.

Los heterociclos aromáticos de 5 a 10 miembros monocíclicos o bicíclicos incluyen, por ejemplo, los grupos heterocíclicos aromáticos en los "grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros" anteriormente mencionados, y los grupos heterocíclicos aromáticos bicíclicos que contienen de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, tales como indolilo, isoindolilo, benzo-tiofenilo, isobenzo-tiofenilo, benzo-furanilo, isobenzo-furanilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo o isoquinolilo. Los ejemplos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo; los ejemplos más preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, quinolilo e isoquinolilo, y los ejemplos todavía más preferidos incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 3-piridazinilo, 2-pirimidinilo y 5-pirimidinilo, siendo todavía muy preferido el 2-piridilo.

Un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros se refiere a un grupo en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo monocíclico que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, están sustituidos con un átomo seleccionado a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno, o un grupo en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo bicicloalquilo o bicicloalquenilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, están

sustituidos con un átomo seleccionado a partir del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, o un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen un grupo heterocíclico no aromático entre los "grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros" anteriormente mencionados, y los grupos heterocíclicos bicíclicos no aromáticos, tales como un grupo indolinilo, isoindolinilo, tiocromanilo, o cromanilo.

Un "grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono", en las definiciones de R^1 , R^2 , α y β , se refiere a un grupo en donde un átomo de oxígeno está enlazado al "grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y terbutoxilo, mientras que los ejemplos preferidos incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, e isopropoxilo, siendo más preferido el metoxilo.

Un "grupo cicloalcoxilo de 3 a 6 átomos de carbono", en la definición de α , se refiere a un grupo en donde un átomo de oxígeno está enlazado al "grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentoxilo, y ciclohexiloxilo.

Un "grupo alcanoiló de 1 a 4 átomos de carbono", en la definición de R_a , se refiere, por ejemplo, a formilo, acetilo, propionilo, butirilo, o isobutirilo.

Un "grupo alcanoiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono", en la definición de β , se refiere a un grupo en donde un átomo de oxígeno está enlazado al "grupo alcanoiló de 1 a 4 átomos de carbono" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, e isobutiriloxilo.

R^1 y R^2 del compuesto (i) de la presente invención, son cada uno independientemente, de preferencia, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y todavía más preferiblemente ambos R^1 y R^2 son

átomos de hidrógeno.

Las posiciones de sustitución de R^1 y R^2 son de preferencia las posiciones 6 ó 7, y es más preferiblemente la posición 7.

5 R^3 del compuesto (i) de la presente invención, es de preferencia un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y de una manera muy preferible, es un átomo de hidrógeno.

10 R^4 y R^5 en el compuesto (i) de la presente invención, son de preferencia de tal manera que R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 es un átomo de hidrógeno. Más preferiblemente, R^4 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxil-1-metil-etilo, y R^5 es un átomo de hidrógeno. Todavía más preferiblemente, R^4 es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxil-1-metil-etilo, y R^5 es un átomo de hidrógeno. Todavía más preferiblemente, R^4 es un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxil-1-metil-etilo, y R^5 es un átomo de hidrógeno.

15 R^6 y R^7 del compuesto (i) de la presente invención, son cada uno independientemente, de preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y de una manera muy preferible, R^6 y R^7 son ambos átomos de hidrógeno.

20 Las posiciones de sustitución de R^6 y R^7 son de preferencia la posición 3 o la posición 5.

25 X del compuesto (i) de la presente invención, es de preferencia un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo

benzoxazolilo, o un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroxi-metilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo acetoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo acetilo, un grupo metoxi-carbonilo, un grupo etoxi-carbonilo, un grupo dimetil-carbamoilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo morfolino, un grupo pirazolilo, un grupo metil-pirazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo metil-oxadiazolilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

Más preferiblemente, X es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroxi-metilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

Todavía más preferiblemente, X es un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo

ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

Todavía más preferiblemente, X es un grupo fenilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, o un grupo 5-pirimidinilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terbutilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

Todavía más preferiblemente, X es un grupo fenilo o un grupo piridilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, y un grupo trifluoro-metoxilo.

Todavía más preferiblemente, X es un grupo fenilo o un grupo 2-piridilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y el grupo sustituyente α consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, y un grupo trifluoro-metoxilo.

Los ejemplos específicos preferibles de X incluyen 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo,

2-bromo-4-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2-ciano-4-fluoro-fenilo, 4-ciano-2-fluoro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-trifluoro-metil-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-trifluoro-metoxi-fenilo, 4-trifluoro-metoxi-fenilo, 2-bifenilo, 4-bifenilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-trifluoro-metil-piridin-2-ilo, 5-trifluoro-metoxi-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 6-isopropoxi-piridazin-3-ilo, 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-bromo-pirimidin-2-ilo, 5-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilo, 5-trifluoro-metoxi-pirimidin-2-ilo, o 5-fenil-pirimidin-2-ilo.

Los ejemplos específicos más preferibles de X incluyen 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 4-trifluoro-metoxi-fenilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluoro-metil-piridin-2-ilo, o 6-metoxi-piridin-3-ilo.

Y del compuesto (i) de la presente invención, es de preferencia -CO-, -O- o -NRa-, y Ra es de preferencia un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo. En el caso en donde Ra en Y es un grupo etilo, Ra también puede formar de preferencia un anillo de 5 miembros mediante su enlace con átomos que sean componentes de X. Más preferiblemente, Y es -O- o -NRa-, y Ra es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo. Y es todavía más preferiblemente -O-.

Debido a que el compuesto (i) de la presente invención puede estar en la forma de una sal mediante la reacción con un ácido en el caso de que tenga un grupo básico, tal como un grupo amino, o mediante la reacción con una base en el caso de que tenga un grupo ácido, tal como un grupo sulfonamido, una "sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a esa sal.

Los ejemplos de las sales basadas en grupos básicos incluyen las sales de los ácidos inorgánicos, tales como los haluros de hidrógeno, tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos o yodhidratos; nitratos, percloratos, sulfatos o fosfatos; las sales de
 5 los ácidos orgánicos, tales como las sales de ácido alcano inferior-sulfónico, tales como metan-sulfonatos, trifluoro-metan-sulfonatos o etan-sulfonatos; las sales de ácido aril-sulfónico, tales como bencen-sulfonatos o p-toluen-sulfonatos; acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos o maleatos; y las
 10 sales de aminoácidos, tales como las sales de glicina, las sales de lisina, las sales de arginina, las sales de ornitina, los glutamatos o aspartatos.

Por otra parte, los ejemplos de las sales basadas en grupos ácidos incluyen las sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio, las sales de potasio o las sales de litio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio o las sales de magnesio, las sales de aluminio o las sales de hierro; las sales inorgánicas, tales como las sales de amonio, las sales de amina, tales como las sales orgánicas, tales como las sales de teroctil-amina, las sales de dibencil-amina, las
 15 sales de morfolina, las sales de glucosamina, las sales de alquil-éster de fenil-glicina, las sales de etilen-diamina, las sales de N-metil-glucamina, las sales de guanidina, las sales de dietil-amina, las sales de trietil-amina, las sales de dicitclohexil-amina, las sales de N,N'-dibencil-etilen-diamina, las sales de cloro-procaína, las sales de
 20 procaína, las sales de dietanolamina, las sales de N-bencil-fenetil-amina, las sales de piperazina, las sales de tetrametil-amonio o las sales de tris-(hidroxi-metil)-amino-metano; y las sales de aminoácidos, tales como las sales de glicina, las sales de lisina, las sales de arginina, las sales de ornitina las sales de, los glutamatos o
 25 aspartatos.

Un compuesto representado por la fórmula general (i) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede absorber humedad y formar un hidrato como un resultado de permitirle reposar al aire, y estos hidratos también se incluyen en la presente invención.

Un compuesto representado por la fórmula general (i) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede formar un solvato como un resultado de permitirle reposar en un solvente, y estos solvatos también se incluyen en la presente invención.

Un compuesto representado por la fórmula general (i) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene isómeros ópticos basados en un centro asimétrico de una molécula de los mismos. En los compuestos de la presente invención, estos isómeros y las mezclas de estos isómeros están todos representados por una sola fórmula, es decir, la fórmula general (i). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y las mezclas de estos isómeros.

Aunque los ejemplos de los compuestos típicos representados por la fórmula general (i) de la presente invención incluyen los compuestos enlistados en seguida, la presente invención no está limitada a estos compuestos.

Los ejemplos de estos compuestos incluyen:

N-((1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 5 N-[(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 20 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 25 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-

5 piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-[(4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-

piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-

metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-

15 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-

2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-

2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-

oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-

il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-[(4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-

25 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(2,4-difluoro-fenil)-(hidroxi)-metil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-

carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[5-fluoro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[5-cloro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-((1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

Entre estos compuestos, los preferidos son:

15 N-((1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

5 N-((1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

10 3-idroxi-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

3-idroxi-N-((1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinossalin-2-carbossamida,

15 N-((1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

20 N-((1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

N-((1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,

25 3-idroxi-N-((1S)-1-[4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-

piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[5-cloro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-({4-[5-fluoro-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-

il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

Entre estos compuestos, los más preferidos son:

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida, y

10 N-{(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida.

[Efecto de la invención]

Un compuesto representado por la fórmula general (i) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una acción anticoagulante superior. De conformidad con lo anterior, es útil como un ingrediente activo de una preparación preventiva y/o terapéutica para los trastornos de la coagulación sanguínea (tales como un agente preventivo y/o terapéutico para tromboembolismos, deficiencias congénitas del factor anticoagulante o anomalías de plasminógeno, o agentes preventivos para trombogénesis en seguida de cirugía de reemplazo de válvula artificial, o trombogénesis causada por fibrilación auricular no valvular, o fibrilación auricular que acompaña a cardiopatía valvular).

Mejor modo para llevar a cabo la invención

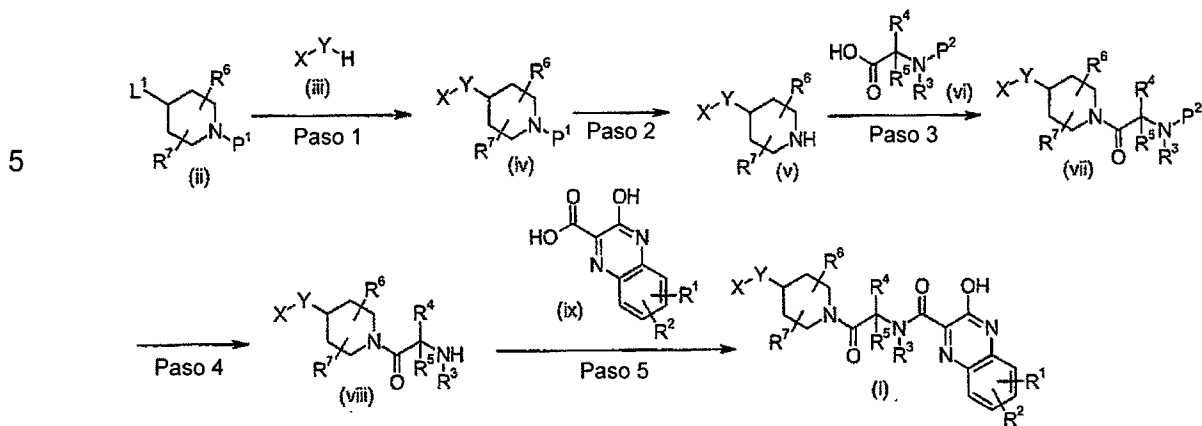
20 Un compuesto representado por la fórmula general (i) de la presente invención se puede elaborar de acuerdo con un método de elaboración indicado en <Método de elaboración 1> a <Método de elaboración 5>.

<Método de elaboración 1>

25 Este método de elaboración es un método para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i) a partir de un compuesto representado por la fórmula

general (ii).

(Esquema 1)



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X e Y son iguales a como se definen anteriormente.

L¹ representa un grupo saliente. Los ejemplos de los grupos salientes (L¹) incluyen átomos de halógeno, tales como un grupo cloro o un grupo bromo, y grupos sulfoniloxilo, tales como un grupo metan-sulfoniloxilo, un grupo p-toluen-sulfoniloxilo o un grupo trifluoro-metan-sulfoniloxilo.

P¹ y P² representan los grupos protectores de un grupo amino. Los ejemplos de los grupos protectores (P¹ y P²) incluyen los grupos alcoxi-carbonilo, tales como un grupo metoxi-carbonilo, un grupo etoxi-carbonilo, un grupo terbutoxi-carbonilo o un grupo aliloxi-carbonilo, los grupos ariloxi-carbonilo, tales como un grupo benciloxi-carbonilo o un grupo para-metoxi-benciloxi-carbonilo; y los grupos aril-metilo, tales como un grupo bencilo o un grupo trifenil-metilo.

Paso 1

Este paso es un paso para sintetizar un compuesto representado por la fórmula general (iv), mediante la reacción de un derivado de piperidina representado por la fórmula general (ii), que tiene un grupo saliente (L¹) en la posición 4, y en donde el grupo amino está protegido por un grupo protector (P¹), y un compuesto representado por la fórmula general (iii) en un solvente inerte en la

presencia de una base.

Los ejemplos de los solventes inertes incluyen los solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los solventes basados en
5 éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, los solventes basados en aromáticos, tales como benceno o tolueno, y los solventes basados en amida, tales como N,N-dimetil-formamida o N-metil-pirrolidona.

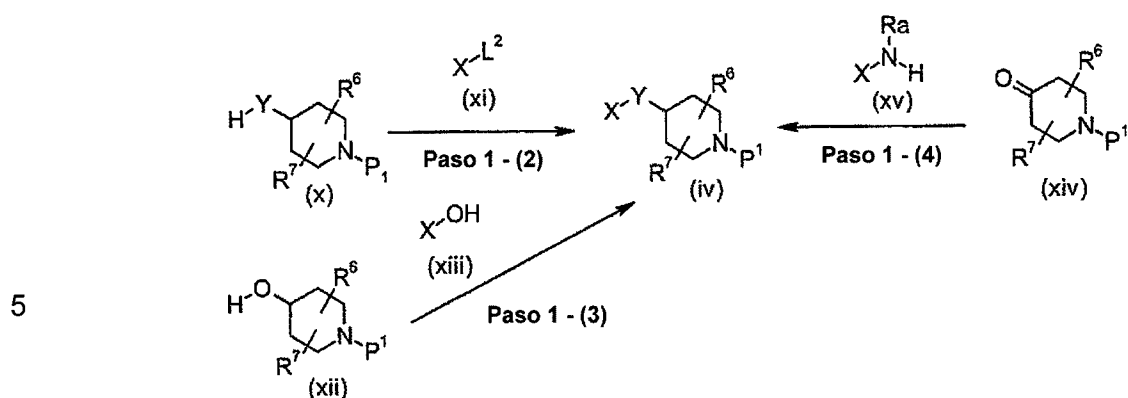
Los ejemplos de las bases incluyen las bases orgánicas, tales
10 como piridina, trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, 4-(dimetil-amino)-piridina, N-metil-morfolina, 2,6-lutidina o colidina, y carbonatos, alcóxidos e hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fluoruro de cerio, carbonato ácido de sodio, etóxido de sodio, butóxido de potasio o hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a
15 150°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de
15 reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares. Normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

20 Un compuesto representado por la fórmula general (iv) obtenido en este paso, se puede sintetizar utilizando un método diferente, como se indica en seguida.

(Esquema 2)



En la fórmula anterior, R⁶, R⁷, Ra, P¹, X e Y son iguales a como se definen anteriormente.

10 L² representa un grupo saliente. Los ejemplos de los grupos salientes (L²) incluyen átomos de halógeno, tales como un grupo cloro o un grupo bromo, y un grupo metan-sulfoniloxilo, un grupo p-toluen-sulfoniloxilo, o un grupo trifluoro-metan-sulfoniloxilo.

Paso 1-(2)

Este paso es un paso para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (iv) anterior, a partir de un compuesto representado por la fórmula general (x), y un compuesto representado por la fórmula general (xi).

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 1.

Paso 1-(3)

15 Entre los compuestos representados por la fórmula (iv), un compuesto en donde Y representa un átomo de oxígeno se puede sintetizar a partir de un compuesto representado por la fórmula general (xii) anterior, empleando una reacción de Mitsunobu llevada a cabo en un solvente.

20 Los ejemplos de los solventes utilizados en esta reacción incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, y los solventes basados en éter, tales como dietil-éter, tetrahidrofurano, o dioxano.

25 Los ejemplos de los reactivos de la reacción incluyen los

reactivos de fósforo orgánico, tales como trifenil-fosfina y los reactivos diazoicos, tales como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-isopropilo, o azodicarboxilato de dipiperidinamida, y de preferencia se utilizan azodicarboxilato de trifenil-fosfina y de di-isopropilo.

La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares. Normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 1-(4)

Entre los compuestos representados por la fórmula (iv), un compuesto en donde Y representa un átomo de nitrógeno se puede sintetizar a partir de un derivado de 4-piperidinona representado por la fórmula (xiv) anterior, en donde el grupo amino está protegido con un grupo protector (P^1), utilizando un método de aminación reductiva llevado a cabo en un solvente.

Los ejemplos de los solventes utilizados en esta reacción incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno, los solventes basados en éter, tales como dietil-éter, tetrahidrofurano o dioxano, y alcoholes tal como metanol, etanol o isopropanol.

Como los reactivos de la reacción, se utilizan agentes de reducción, tales como borohidruro de sodio, ciano-borohidruro de sodio o triacetoxi-borohidruro de sodio, y de preferencia se utiliza

ciano-borohidruro de sodio.

La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y
5 específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y
10 similares, normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 2

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (v), o una sal del mismo, mediante la remoción de un grupo protector (P^1) de un compuesto representado por la fórmula general (iv) mediante un método adecuado.

El método empleado para remover el grupo protector varía dependiendo de las propiedades químicas del grupo protector utilizado, y en el caso de un grupo protector de tipo acilo, tal como un grupo alcanóilo, un grupo alcoxi-carbonilo o un grupo aroílo, el
15 grupo protector se puede remover mediante hidrólisis utilizando una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En adición, en el caso de un grupo protector de tipo metoxi-carbonilo sustituido, tal como un grupo terbutil-carbonilo o un grupo
20 para-metoxi-benciloxi-carbonilo, el grupo protector se puede remover mediante un ácido adecuado, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido trifluoro-acético, ácido trifluoro-metan-sulfónico, o una combinación de los mismos.

25 En adición, un grupo aril-metoxi-carbonilo, tal como un grupo

benciloxi-carbonilo, un grupo para-metoxi-benciloxi-carbonilo o un grupo para-nitro-benciloxi-carbonilo, y un grupo aril-metilo, tal como un grupo bencilo, se puede remover mediante hidrólisis utilizando un catalizador de paladio-carbón.

5 Un grupo trifenil-metilo se puede remover, por ejemplo, con ácido fórmico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoro-acético, ácido trifluoro-metan-sulfónico, o una combinación de los mismos, y se puede remover mediante hidrólisis utilizando un catalizador de
10 paladio-carbón.

 Este paso de preferencia se lleva a cabo en agua, en un solvente orgánico adecuado, o en un solvente mixto de los mismos, y los ejemplos de los solventes orgánicos adecuados utilizados incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, y los alcoholes, tales como metanol o etanol.

 La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se
15 calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de
20 los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares, normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 3

 Este paso es un paso para obtener los compuestos
25 representados por la fórmula general (vii), mediante la reacción de

los compuestos representados por la fórmula general (v), o una sal de los mismos, con derivados de aminoácidos representados por la fórmula general (vi).

En esta reacción, después de convertir el derivado de aminoácido representado por la fórmula general (vi) hasta un compuesto activador, el derivado de aminoácido se condensa con un compuesto representado por la fórmula general (v). Aunque los ejemplos de los compuestos activadores incluyen los haluros de ácido producidos utilizando un haluro de ácido, tal como cloruro de tionilo, los ésteres activos obtenidos mediante la reacción con un fenol, tal como para-nitro-fenol, las amidas activas obtenidas mediante la reacción, por ejemplo, con 1,1-carbonil-di-imidazol, y los productos de reacción con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxi-pirrolidino-fosfonio o clorhidrato de N,N-diciclohexil-carbodi-imida, los cuales se utilizan usualmente en la síntesis de péptidos a partir de aminoácidos. De preferencia se utilizan los productos de reacción con clorhidrato de N,N-diciclohexil-carbodi-imida. En esta reacción, también se puede agregar el 1-hidroxi-benzotriazol, y similares, como sea necesario.

Un compuesto representado por la fórmula general (vii) se puede obtener mediante la reacción de un compuesto activador de un derivado de aminoácido obtenido de esta manera, y un compuesto representado por la fórmula general (v), o una sal del mismo, en un solvente inerte, y normalmente en la presencia de una base.

Los ejemplos de los solventes inertes utilizados incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los solventes basados en éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, los solventes basados en aromáticos, tales como benceno o tolueno, y los solventes basados en amida, tales como N,N-dimetil-formamida o

N-metil-pirrolidona.

Los ejemplos de las bases utilizadas incluyen las bases orgánicas, tales como piridina, trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, 4-(dimetil-amino)-piridina, N-metil-morfolina, 2,6-lutidina o colidina, y los carbonatos, alcóxidos e hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidruro de potasio. De preferencia se utilizan trietil-amina y N-metil-morfolina.

La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares. Normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 4

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (viii), o una sal del mismo, mediante la remoción de un grupo protector (P^2) de un grupo amino de un compuesto representado por la fórmula general (vii).

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 2.

Paso 5

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (i), llevando a cabo una reacción de condensación entre una amina representada por la fórmula general (viii), o una sal de la misma, y un ácido carboxílico representado por

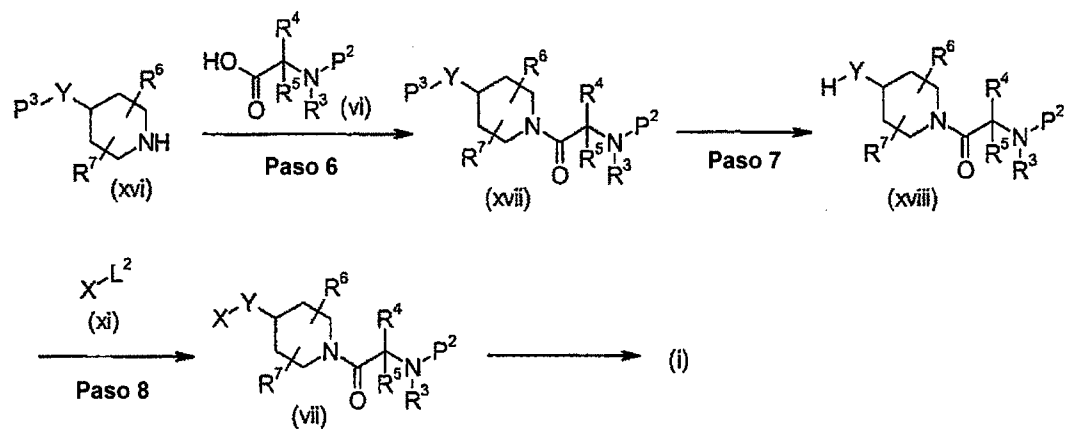
la fórmula general (ix).

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 3.

<Método de elaboración 2>

Este método de elaboración es un método para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i) mediante la síntesis de un compuesto representado por la fórmula general (vii) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (xvi).

(Esquema 3)



En la fórmula anterior, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, P², L², X e Y son iguales a como se definen anteriormente.

P³ representa un grupo amino, o un grupo protector de un grupo hidroxilo. Como los ejemplos de los grupos protectores, P² y P³ son ambos los grupos protectores de un grupo amino en el caso en donde Y está representado por la fórmula NRa. En otros casos, estos grupos protectores indican diferentes grupos a partir de unos y otros, y se seleccionan respectivamente los grupos para los cuales P³ es estable bajo las condiciones para remover P².

En el caso en donde Y es un átomo de oxígeno, los ejemplos de los grupos protectores incluyen los grupos protectores de tipo acilo, tales como un grupo acetilo, un grupo alcanóilo o un grupo benzoílo, los grupos aril-metilo, tales como un grupo bencilo, los grupos silil-éter, tales como un grupo terbutil-difenil-sililo o un grupo

terbutil-dimetil-sililo, un grupo metoxi-metilo y un grupo tetrahidro-piranilo, y de preferencia se utiliza un grupo terbutil-difenil-sililo.

Paso 6

5 Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula (xvii) anteriormente mencionada, mediante una reacción de un derivado de piperidina representado por la fórmula (xvi) anteriormente mencionada, y un aminoácido representado por la fórmula (vi) anteriormente mencionada.

10 Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 3.

Paso 7

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula (xviii) anteriormente mencionada, o una sal del mismo, mediante la remoción de un grupo protector (P^3) de un compuesto representado por la fórmula (xvii) anteriormente mencionada.

En el caso en donde Y en la fórmula (xvii) es un grupo representado por la fórmula NRa, este paso se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 2.

15 En el caso en donde Y en la fórmula (xvii) es un átomo de oxígeno, el método empleado para remover el grupo protector (P^3) varía dependiendo de las propiedades químicas del grupo protector utilizado, y por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanóilo o un grupo aroílo, se puede remover mediante hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, tal como
20 hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En el caso de un grupo aril-metilo, el grupo protector se puede remover mediante hidrólisis utilizando un catalizador de paladio-carbón. Un grupo sililo, tal como un grupo terbutil-dimetil-sililo o un grupo terbutil-difenil-sililo, se puede remover mediante un hidrofluoruro, tal
25 como fluoruro de tetrabutil-amonio. En adición, un grupo metoxi-

metilo o un grupo tetrahidro-piraniolo se puede remover mediante ácido acético o ácido clorhídrico, y similares.

Los ejemplos de los solventes utilizados en esta reacción incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los
5 solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los solventes basados en éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, los solventes basados en aromáticos, tales como benceno o tolueno, los solventes basados en alcohol, tales como metanol,
10 etanol o isopropanol, y los solventes basados en amida, tales como N,N-dimetil-formamida y N-metil-pirrolidona.

La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares, normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de
15 preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 8

Este paso es un paso para sintetizar un compuesto representado por la fórmula (vii) anteriormente mencionada, mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula
20 (xviii) anteriormente mencionada, o una sal del mismo, con un compuesto representado por la fórmula (xi) anteriormente mencionada.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 1.

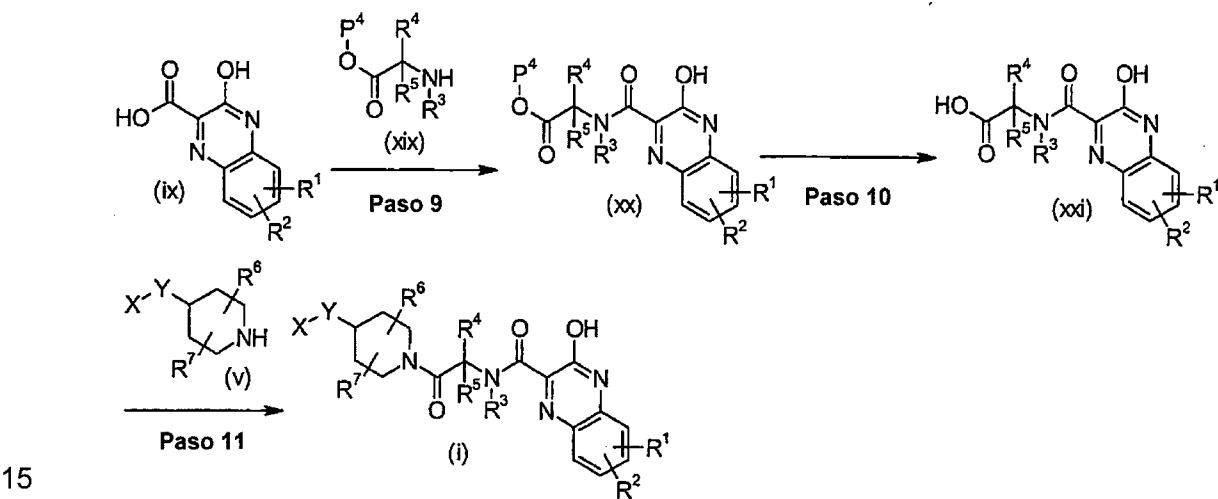
25 El compuesto representado por la fórmula (vii) se puede

convertir hasta un compuesto de la presente invención representado por la fórmula (i), mediante un método que cumple con el esquema empleado en el método de elaboración 1.

<Método de elaboración 3>

5 Este método de elaboración es un método para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula (i), mediante la síntesis de un ácido carboxílico representado por la fórmula general (xxi) a partir de un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula general (ix), y hacer reaccionar con un
10 derivado de piperidina representado por la fórmula general (v), o una sal del mismo.

(Esquema 4)



20 En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X e Y son iguales a como se definen anteriormente. P⁴ representa un grupo protector de un ácido carboxílico. Los ejemplos de los grupos protectores (P⁴) incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terbutilo y un grupo bencilo.

Paso 9

25 Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (xx), mediante la reacción de un ácido carboxílico representado por la fórmula general (ix) con un

aminoácido representado por la fórmula general (xix).

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 3.

Paso 10

5 Este paso es un paso para obtener un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula general (xxi) mediante la remoción de un grupo protector (P^4) de un compuesto representado por la fórmula (xx) anteriormente mencionada, en un solvente.

10 Las condiciones de esta reacción para remover el grupo protector varían dependiendo de las propiedades químicas del grupo protector utilizado, y en el caso, por ejemplo, de un grupo metilo o un grupo etilo, el grupo protector se puede remover mediante hidrólisis utilizando una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

En el caso de un grupo terbutilo, el grupo protector se puede remover mediante el tratamiento con ácido trifluoro-acético o ácido clorhídrico.

15 En adición, en el caso de un grupo aril-metilo, tal como un grupo bencilo, el grupo protector se puede remover mediante hidrólisis utilizando un catalizador de paladio-carbón.

20 Los ejemplos de los solventes utilizados en esta reacción incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los solventes basados en éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, los solventes basados en aromáticos, tales como benceno o tolueno, los solventes basados en alcohol, tales como metanol, etanol o isopropanol, y los solventes basados en amida, tales como N,N-dimetil-formamida o N-metil-pirrolidona.

25 La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el

calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

5 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares, normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

10 **Paso 11**

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (i) mediante una reacción de condensación entre un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (xxi) anteriormente mencionada, y un derivado de piperidina representado por la fórmula (v) anteriormente mencionada, o una sal del mismo.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 3.

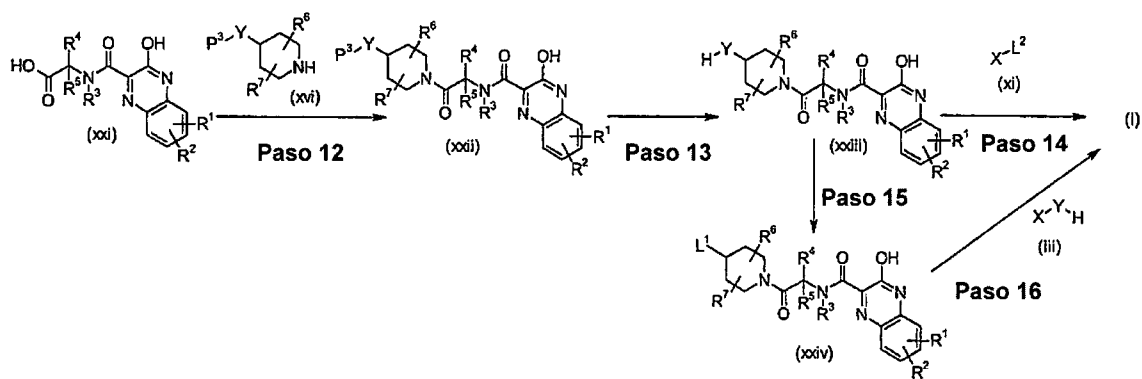
<Método de elaboración 4>

15 Este método de elaboración es un método para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i) a partir de un compuesto representado por la fórmula general (xxi) pasando a través de un intermediario representado por la fórmula general (xxiv).

(Esquema 5)

20

25



En la fórmula anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, L¹, L², P³, X e Y son iguales a como se definen anteriormente.

Paso 12

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (xxii) a partir de un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (xxi) anteriormente mencionada, y un derivado de piperidina representado por la fórmula (xvi) anteriormente mencionada.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 3.

Paso 13

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (xxiii), o una sal del mismo, mediante la remoción de un grupo protector (P³) de un compuesto representado por la fórmula general (xxii) anteriormente mencionada.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 7.

Paso 14

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula general (i), mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (xi) anteriormente mencionada, con un compuesto representado por la fórmula (xxiii) anteriormente mencionada, o una sal del mismo.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple

con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 1.

Paso 15

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula (xxiv) anteriormente mencionada, mediante la conversión de un grupo hidroxilo de un compuesto representado por la fórmula (xxiii) anteriormente mencionada, en donde Y representa un átomo de oxígeno, hasta un grupo saliente (grupo L¹).

Los ejemplos de los grupos salientes (L¹) utilizados incluyen un átomo de halógeno, tal como un grupo cloro o un grupo bromo, y un grupo metan-sulfoniloxilo, un grupo p-toluen-sulfoniloxilo y un grupo trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y de preferencia se utiliza un grupo metan-sulfoniloxilo.

En el caso en donde se selecciona un grupo metan-sulfoniloxilo para el grupo saliente, por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo utilizando cloruro de metan-sulfonilo como un reactivo, y hacer reaccionar el reactivo de la reacción con un compuesto representado por la fórmula (xxiii) anteriormente mencionada, en un solvente, y en la presencia de una base.

Aunque los ejemplos de las bases incluyen las bases orgánicas, tales como piridina, trietil-amina, N,N-di-isopropil-etil-amina, 4-(dimetil-amino)-piridina, N-metil-morfolina, 2,6-lutidina o colidina, y los carbonatos, alcóxidos e hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, etóxido de sodio, butóxido de potasio, hidróxido de sodio o hidruro de potasio, de preferencia se utilizan trietil-amina y N,N-di-isopropil-etil-amina.

Los ejemplos de los solventes utilizados incluyen los solventes que son inertes en la reacción, incluyendo los solventes basados en halógeno, tales como cloruro de metileno, cloroformo, dicloro-etano o tetracloruro de carbono, los solventes basados en éter, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano o dioxano, los solventes

basados en aromáticos, tales como benceno o tolueno, y los solventes basados en amida, tales como N,N-dimetil-formamida o N-metil-pirrolidona.

5 La temperatura de reacción es desde el enfriamiento hasta el calentamiento a reflujo (la temperatura a la cual el solvente se calienta y se pone a reflujo varía dependiendo del solvente), y específicamente es de 0°C a 200°C, y de preferencia es de 0°C a 150°C.

10 Aunque el tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los compuestos de la materia prima, de los reactivos de la reacción, del solvente utilizado en la reacción, y similares, normalmente es de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia es de 1 a 8 horas.

Paso 16

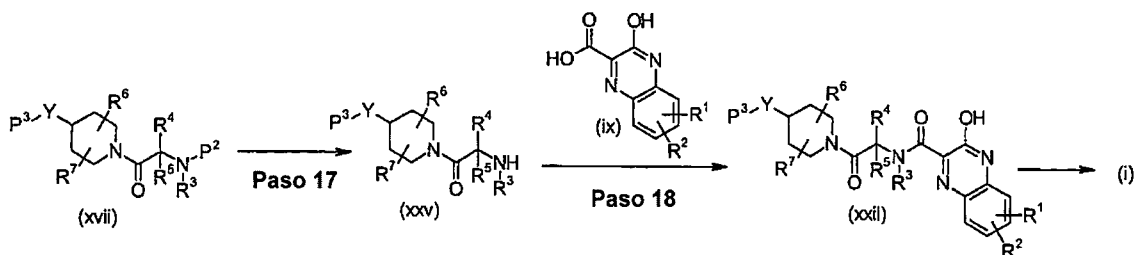
Este paso es un paso para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i) a partir de un compuesto representado por la fórmula (xxiv) anteriormente mencionada, y un compuesto representado por la fórmula (iii) anteriormente mencionada.

15 Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 1.

<Método de elaboración 5>

20 Este método de elaboración es un método para obtener un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i), mediante la síntesis de un compuesto representado por la fórmula general (xxii) a partir de un compuesto representado por la fórmula (xvii) anteriormente mencionada.

(Esquema 6)



5

En la fórmula anterior, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , P^2 , P^3 e Y son iguales a como se definen anteriormente.

Aunque P^2 y P^3 son ambos un grupo amino, los grupos protectores en el caso en donde Y representa un grupo representado por la fórmula NRa , estos grupos protectores indican los grupos respectivos y separados, y se seleccionan respectivamente los grupos para los cuales P^3 es estable bajo las condiciones para remover P^2 .

Paso 17

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula (xxv) anteriormente mencionada, o una sal del mismo, mediante la remoción de un grupo protector (P^2) de un compuesto representado por la fórmula (xvii) anteriormente mencionada.

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 2.

15

Paso 18

Este paso es un paso para obtener un compuesto representado por la fórmula (xxii) anteriormente mencionada, a partir de un derivado de amina representado por la fórmula (xxv) anteriormente mencionada, o una sal del mismo, y un derivado de ácido carboxílico representado por la fórmula (ix) anteriormente mencionada.

20

Esta reacción se puede lograr mediante un método que cumple con la condiciones de reacción empleadas en el Paso 5.

25

El compuesto representado por la fórmula (xxii) anteriormente mencionada se puede convertir hasta un compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (i), mediante un

método que cumple con el esquema empleado en el método de elaboración 4.

En seguida de realizarse cada una de las reacciones anteriores, el compuesto deseado se pueden recuperar a partir de la
5 mezcla de reacción de acuerdo con los métodos ordinarios.

Por ejemplo, después de neutralizar de una manera adecuada la mezcla de reacción, o después de remover la materia insoluble mediante filtración en el caso en donde está presente la materia insoluble, se agregan solventes mutuamente inmiscibles, tales como
10 agua y acetato de etilo, seguido por el fraccionamiento de la capa orgánica, lavado con agua, y similares, y se separa la capa orgánica que contiene el compuesto deseado. El compuesto deseado se obtiene entonces mediante el secado con sulfato de magnesio anhidro y similares, y se destila el solvente.

El compuesto deseado resultante se puede separar y purificar, si es necesario, mediante la combinación adecuada de los métodos ordinarios, tales como recristalización, reprecipitación, o los métodos comúnmente empleados para separar y purificar compuestos orgánicos, cuyos ejemplos incluyen cromatografía en columna de adsorción utilizando un vehículo, tal como gel de sílice, alúmina, o
15 Florisil basado en magnesio-gel de sílice; un método utilizando un adsorbente sintético, tal como cromatografía en columna de división, utilizando un vehículo, tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm and Haas Chemical) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical), un método utilizando cromatografía de
20 intercambio de iones o cromatografía en columna de fase hacia delante-de fase inversa, utilizando un gel de sílice o un gel de sílice alquilado (y de preferencia, cromatografía de líquidos de alto rendimiento), seguida por la elución con un eluyente adecuado.

Adicionalmente, cada uno de los compuestos (ii), (iii), (vi), (ix),
25 (x), (xi), (xii), (xiii), (xiv), (xv), (xvi), y (xix) utilizados como materia

prima de partida o como materiales auxiliares en los métodos de
manufactura para la elaboración de los métodos 1 a 5, son
cualquiera de ellos mismos compuestos conocidos, o son
compuestos que se obtienen fácilmente a partir de los compuestos
5 conocidos, mediante el tratamiento en cumplimiento con los métodos
conocidos.

Debido a que los derivados de hidroxiquinoxalin-carboxamida
de la presente invención tienen una acción anticoagulante superior,
son útiles como productos farmacéuticos, y en particular como
10 agentes preventivos y/o terapéuticos para los trastornos de la
coagulación sanguínea. Los ejemplos específicos incluyen los
agentes preventivos y/o terapéuticos para los trastornos de la
coagulación sanguínea, tales como tromboembolismo, deficiencia
congénita del factor anticoagulante, o anormalidad de plasminógeno,
y los agentes preventivos para trombogénesis en seguida de cirugía
de reemplazo de válvula artificial, o trombogénesis causada por
fibrilación auricular no valvular, o fibrilación auricular que acompaña
a cardiopatía valvular.

Los ejemplos de las formas de administración de un compuesto
de la presente invención representado por la fórmula general (i), o
15 una sal farmacológicamente aceptable del mismo, incluyen las
formas de administración oral, tales como tabletas, cápsulas,
gránulos, polvos o jarabes, y las formas de administración
parenteral, tales como preparaciones para inyección o supositorios.
Estas preparaciones se producen mediante los métodos comúnmente
20 conocidos utilizando aditivos, tales como vehículos, lubricantes,
aglutinantes, agentes desintegrantes, estabilizantes, correctivos o
diluyentes.

En el caso de administrar una composición farmacéutica que
tenga, como el agente primario de la misma, un compuesto de la
25 presente invención representado por la fórmula general (i), o una sal

farmacológicamente aceptable del mismo, la administración se puede llevar a cabo sistémicamente o localmente y oralmente o parenteralmente. Los ejemplos de las formas de fármaco utilizadas para su administración oral incluyen tabletas, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires. Los ejemplos de las formas de fármaco utilizadas para su administración parenteral incluyen preparaciones para inyección, ungüentos, geles, cremas, cataplasmas, parches medicados, aerosoles, inhalantes, aspersiones, gotas para los ojos, gotas para la nariz, supositorios e inhalantes. Estas formas de fármacos se puede preparar de acuerdo con los métodos ordinarios utilizando aditivos seleccionados adecuadamente como sea necesario a partir de aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes, vehículos, aglutinantes, estabilizantes, antisépticos, colorantes, solubilizantes, agentes de suspensión, reguladores, o agentes humectantes.

Aunque la cantidad utilizada varía dependiendo de los síntomas, del peso corporal, de la edad y del método de administración del sujeto que reciba la administración (animal de sangre caliente, tal como un ser humano), en el caso de la administración oral, por ejemplo, la cantidad empleada tiene un límite inferior de 0.001 miligramos/kilogramo de peso corporal (y de preferencia de 0.01 miligramos/kilogramo de peso corporal) por administración, y un límite superior de 500 miligramos/kilogramo de peso corporal (y de preferencia de 50 miligramos/kilogramo de peso corporal) por administración, aunque en el caso de la administración intravenosa, la cantidad empleada tiene un límite inferior de 0.005 miligramos/kilogramo de peso corporal (y de preferencia de 0.05 miligramos/kilogramo de peso corporal) por administración, y un límite superior de 50 miligramos/kilogramo de peso corporal (y de preferencia de 5 miligramos/kilogramo de peso corporal) por

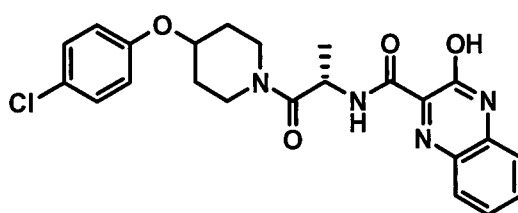
administración, y la administración de preferencia se lleva a cabo de una a varias veces al día de una manera correspondiente a los síntomas.

[Ejemplos]

5 Lo siguiente proporciona una explicación más detallada de la presente invención a través de los ejemplos y de los ejemplos de prueba de los mismos, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

Ejemplo 1

10



N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 1-1

[(1S)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo

15

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (2.30 gramos, 12.0 milimoles), y monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1.84 gramos, 12.0 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (50 mililitros) de 4-hidroxi-piperidina (1.00 gramos, 10.0 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-alanina (1.89 gramos, 10.0 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por otra adición de trietil-amina (1.21 mililitros, 20 12.0 mili-moles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua, y una solución salina, y 25 entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio

anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., NH, 40+M), para proporcionar el [(1S)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-
5 carbamato de terbutilo (2.02 gramos, rendimiento del 74 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.57 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 4.64 (1H, m), 4.15-3.66 (3H, m), 3.40-3.14 (2H, m), 1.99-1.84 (2H, m), 1.71-1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.31 y 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

10 MS (FAB, m/z): 273 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-2

{{(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-
carbamato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.80 mililitros, 5.21 milimoles), se agregó a una solución en tolueno (18 mililitros) de [(1S)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (1.29 gramos, 4.74 milimoles), 4-cloro-fenol (670 miligramos, 5.21 milimoles), y trifenil-fosfina (1.37 gramos, 5.21 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 90°C
15 durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 40+M), para proporcionar el {{(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (700 miligramos, rendimiento del
20 34 por ciento) como una sustancia amorfa color amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.25 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.65 (1H, m), 4.52 (1H, m), 3.88-3.36 (4H, m), 2.01-1.76 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.31 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

25 MS (ESI, m/z): 383 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 1-3

N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Una solución en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico 4N (5
5 mililitros), se agregó a una solución en 1,4-dioxano (5 mililitros) de
{(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-
carbamato de terbutilo (701 miligramos, 1.83 milimoles), bajo una
corriente de nitrógeno, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura
ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró
10 para proporcionar el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-
piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-amina (558 miligramos) como un sólido
blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
(115 miligramos, 0.600 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-
benzotriazol (91.0 miligramos, 0.600 milimoles) se agregaron a una
solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) del compuesto
resultante (160 miligramos, 0.500 milimoles), y ácido 3-hidroxi-
quinoxalin-2-carboxílico (98.0 miligramos, 0.500 milimoles), a
temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por
otra adición de N-metil-morfolina (0.270 mililitros, 2.50 milimoles), y
15 la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la
noche. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno,
seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa saturada
de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de
cloruro de amonio, agua, y una solución salina, y entonces la capa
20 orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después
de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se
purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a
presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo
resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de
25 cloruro de metileno-acetato de etilo, y la sustancia sólida se

recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (130 miligramos, rendimiento del 57 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

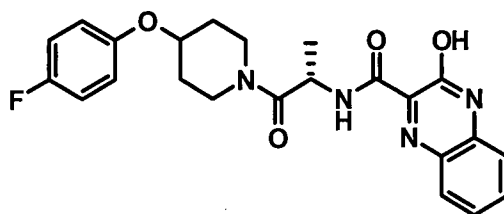
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.86 (1H, brs), 9.71 (1H, brs), 7.88 (1H, dd, J=7.4 Hz, 6.8Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.04 (2H, m), 5.03 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.06-3.16 (4H, m), 2.08-1.87 (2H, m), 1.73-1.45 (2H, m), 1.31 (3H, d, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2945, 1690, 1640, 1500, 1240.

MS (ESI, m/z): 455 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 455.1478 (Calculado para C₂₃H₂₄ClN₄O₄: 455.1486).

Ejemplo 2



N-((1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 2-1

{(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (460 miligramos, 2.40 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (367 miligramos, 2.40 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (20 mililitros) de clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (463 miligramos, 2.00 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-alanina (416 miligramos, 2.20 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por otra adición de N-metil-morfolina (1.10 mililitros, 10.0 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche.

La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con cloruro de metileno, y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la
5 capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el
10 {(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (683 miligramos, rendimiento del 93 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (2H, dd, $J=8.6$ Hz, 8.6 Hz), 6.87 (2H, m), 5.56 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 4.65 (1H, m), 4.48 (1H, m), 4.09-3.36 (4H, m), 2.00-1.74 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.31 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (FAB, m/z): 367 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 2-2

N-{(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.5 mililitros) a una
15 solución en etanol (2.0 mililitros) de {(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (111 miligramos, 0.300 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró para proporcionar el
20 clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-amina (100 miligramos) como un sólido blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (69.6 miligramos, 0.360 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (55.6 miligramos, 0.360 milimoles) se agregaron a una
25 solución en cloruro de metileno (3.0 mililitros) del compuesto

resultante (100 miligramos, 0.300 milimoles), y ácido 3-hidroxi-
 quinoxalin-2-carboxílico (57.5 miligramos, 0.300 milimoles), a
 temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por
 otra adición de N-metil-morfolina (0.170 mililitros, 1.50 milimoles), y
 5 la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la
 noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa
 de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo,
 y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de
 carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la
 10 capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
 Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo
 resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de
 preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el
 residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente
 mixto de cloruro de metileno/dietil-éter, y la sustancia sólida se
 recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del
 título deseado (59.1 miligramos, rendimiento del 44 por ciento) como
 un sólido amarillo pálido.

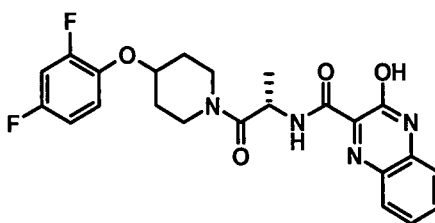
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.9 (1H, brs), 9.70 (1H, brs),
 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 4.6 Hz), 7.65 (1H, dt, J=7.8 Hz, 1.0 Hz), 7.40
 15 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.13 (2H, m), 7.03 (2H, m),
 5.02 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.02-3.19 (4H, m), 2.06-1.85 (2H, m),
 1.72-1.44 (2H, m), 1.31 (3H, d, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2935, 1685, 1640, 1505, 1205.

MS (ESI, m/z): 439 (M+H)⁺.

20 HRMS (ESI, m/z): 439.1791 (Calculado para C₂₃H₂₄FN₄O₄:
 439.1782).

Ejemplo 3



- 5 N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 3-1

{{(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo

- 10 De una manera análoga al Ejemplo 1-2, se obtuvo el {{(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (700 miligramos, rendimiento del 41 por ciento) a partir del [(1S)-2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (1.21 gramos, 4.44 milimoles), y 2,4-difluoro-fenol (640 miligramos, 4.89 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.02-6.94 (1H, m), 6.92-6.84 (1H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 5.55 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.65 (1H, m), 4.42 (1H, m), 3.90-3.35 (4H, m), 2.00-1.77 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.32 y 1.31 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (ESI, m/z): 385 ($M+H$) $^+$.

15

Ejemplo 3-2

N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

- 20 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, se obtuvo el clorhidrato de (2S)-1-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-amina (476 miligramos, rendimiento del 82 por ciento) a partir del {{(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (700 miligramos, 1.82 milimoles). El compuesto resultante (160 miligramos, 0.500 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (98.0 miligramos, 0.500 milimoles),
25 para proporcionar el compuesto del título deseado (164 miligramos,

rendimiento del 67 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

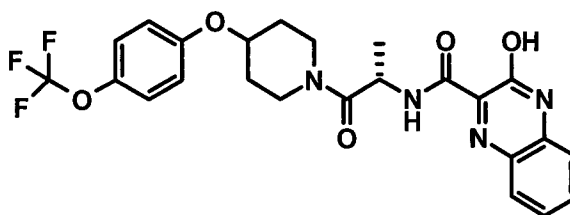
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.86 (1H, brs), 9.77 (1H, brs), 7.87 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35-7.27 (2H, m),
 5 7.07-6.99 (1H, m), 5.02 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.11-3.65 (2H, m),
 3.57-3.11 (2H, m), 2.10-1.85 (2H, m), 1.80-1.46 (2H, m), 1.32 y 1.31 (3H, d, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1685, 1640, 1630, 1500.

MS (ESI, m/z): 457 (M+H)⁺.

10 HRMS (ESI, m/z): 457.1709 (Calculado para C₂₃H₂₃F₂N₄O₄: 457.1687).

Ejemplo 4



3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 4-1

15 [(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-carbamato de terbutilo (824 miligramos, rendimiento del 39 por ciento) se obtuvo a partir del {(1S)-2-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (1.32 gramos, 4.85 milimoles), y 4-(trifluoro-metoxi)-fenol (950 miligramos, 5.33 milimoles) como un aceite amarillo pálido.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.16 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 4.65 (1H, m), 4.55 (1H, m),
 3.88-3.38 (4H, m), 2.28-1.44 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.31 y 1.27 (3H,

d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 4-2

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-
5 piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
1-oxo-1-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-propan-2-amina
se obtuvo a partir del [(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-
fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-carbamato de terbutilo. El compuesto
10 resultante (184 miligramos, 0.500 milimoles) se condensó con ácido
3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (98.0 miligramos, 0.500 milimoles),
para proporcionar el compuesto del título deseado (115 miligramos,
46 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.85 (1H, brs), 9.71 (1H,
brs), 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8
Hz), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (2H, d,
J=9.0 Hz), 7.11 (2H, dd, J=9.0 Hz, 3.8 Hz), 5.03 (1H, m), 4.69 (1H,
m), 4.04-3.72 (2H, m), 3.56-3.19 (2H, m), 2.08-1.86 (2H, m), 1.75-
1.48 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2945, 1685, 1640, 1620, 1505, 1240.

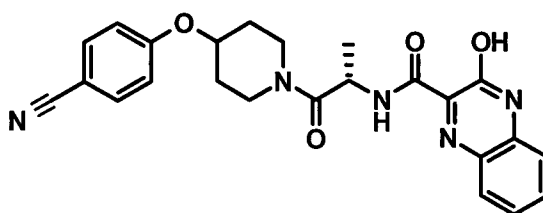
15

MS (ESI, m/z): 505 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 505.1686 (Calculado para C₂₄H₂₄F₃N₄O₅:
505.1699).

Ejemplo 5

20



N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-
hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

25

Ejemplo 5-1

{{(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-
carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el {{(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (190
5 miligramos, rendimiento del 78 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-[(piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo (155 miligramos, 0.650 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-alanina (123 miligramos, 0.650 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H,
10 d, J=9.0 Hz), 5.52 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.70-4.59 (2H, m), 4.90-4.30 (4H, m), 2.05-1.78 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.31 (3H, d, J=7.0 Hz).

MS (FAB, m/z): 374 (M+H)⁺.

Ejemplo 5-2

N-{{(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de 4-[(1-L-alanil-piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo (133 miligramos, rendimiento del 84 por ciento) se obtuvo a partir del {{(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (190 mili-
15 gramos, 0.510 milimoles). El compuesto resultante (108 miligramos, 0.350 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (68.6 miligramos, 0.350 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (107 miligramos, rendimiento del 68 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.87 (1H, brs), 9.70 (1H, brs), 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4 Hz), 7.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.19 (2H, dd, J=9.0 Hz, 2.6 Hz), 5.03 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.07-3.73 (2H, m), 3.57-3.17 (2H, m), 2.12-1.89 (2H, m), 1.78-1.47 (2H, m), 1.31 (3H, d, J=7.0 Hz).

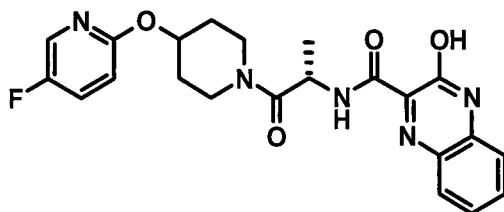
25 IR (KBr) cm⁻¹: 2945, 2220, 1685, 1640, 1605, 1505, 1255.

MS (ESI, m/z): 446 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 446.1851 (Calculado para C₂₄H₂₄N₅O₄: 446.1828).

Ejemplo 6

5



10 N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 6-1

[(1S)-2-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, se obtuvo el [(1S)-2-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (316 miligramos, rendimiento del 86 por ciento) a partir del diclorhidrato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (269 miligramos, 1.00 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-alanina (189 miligramos, 1.00 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

15

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.98-7.94 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=9.0 Hz, 3.4 Hz), 5.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.23 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.01-3.34 (4H, m), 2.11-1.92 (2H, m), 1.89-1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.32 (3H, d, J=7.0 Hz).

MS (FAB, m/z): 368 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 6-2

N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxopropan-2-amina (283 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a

25

partir del [(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (306 miligramos, 0.831 milimoles). A partir del compuesto resultante (119 miligramos, 0.350 milimoles), a través de una condensación con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (68.6 miligramos, 0.350 milimoles), se proporcionó el
 5 compuesto del título deseado (87.8 miligramos, rendimiento del 57 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.88 (1H, brs), 9.75 (1H, brs), 8.16 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.6 Hz, 4.2 Hz), 7.74-
 10 7.62 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.92-6.83 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.03 (1H, m), 4.10-3.73 (2H, m), 3.56-3.16 (2H, m), 2.14-1.91 (2H, m), 1.79-1.46 (2H, m), 1.32 y 1.31 (3H, d, J=6.6 Hz).

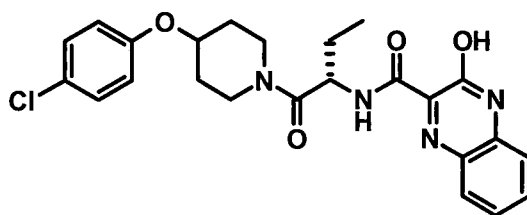
IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1690, 1630, 1480, 1220.

MS (ESI, m/z): 440 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 440.1736 (Calculado para C₂₃H₂₄FN₅O₄: 440.1734).

Ejemplo 7

15



N-[(1S)-1-{4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il}-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 7-1

20

{{(1S)-1-[4-hidroxi-piperidin-1-il]-carbonil}-propil}-carbamato de terbutilo

25

De una manera análoga al Ejemplo 1-1, el {(1S)-1-[4-hidroxi-piperidin-1-il]-carbonil}-propil}-carbamato de terbutilo (5.95 gramos, rendimiento del 42 por ciento) se obtuvo a partir de 4-hidroxi-piperidina (5.06 gramos, 50.0 milimoles), y ácido (S)-2-(terbutoxi-

carbonil-amino)-butírico (10.1 gramos, 50.0 milimoles) como una sustancia amorfa color amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 5.48 (1H, d, J=7.4Hz), 4.58 (1H, m), 4.32-3.70 (3H, m), 3.39-3.18 (2H, m), 2.00-1.82 (2H, m), 1.82-
5 1.63 (2H, m), 1.63-1.48 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.01-0.88 (3H, m).

MS (FAB/z): 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 7-2

[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo

10 De una manera análoga al Ejemplo 1-2, una mezcla (1.01 gramos) que contenía el [(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo, se obtuvo a partir del {(1S)-1-{[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.50 milimoles), y 4-cloro-fenol (490 miligramos, 3.85 milimoles). La mezcla se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin mayor purificación.

MS (FAB, m/z): 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 7-3

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-amina (131 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (1.39 gramos, 3.50 milimoles). A partir del compuesto resultante (117 miligramos, 0.350
20 milimoles), a través de una condensación con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (68.6 miligramos, 0.350 milimoles), se proporcionó el compuesto del título deseado (55.0 miligramos, rendimiento del 34 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.82 (1H, brs), 9.63 (1H, brs), 7.85 (1H, dd, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4

Hz), 7.37 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.04 y 7.03 (2H, d, J=9.0 Hz), 4.98 (1H, m), 4.66 (1H, m), 4.02-3.78 (2H, m), 3.56-3.19 (2H, m), 2.07-1.45 (6H, m), 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz).

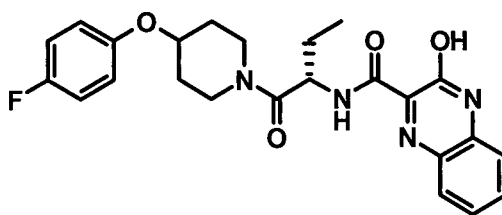
5 IR (KBr) cm^{-1} : 2935, 1690, 1640, 1490, 1240.

MS (ESI, m/z): 469 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 469.1650 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_4$: 469.1643).

Ejemplo 8

10



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 8-1

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo

15

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (703 miligramos, rendimiento del 92 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluorofenoxi)-piperidina (463 miligramos, 2.00 milimoles), y ácido (2S)-2-(terbutoxi-carbonil-amino)-butírico (407 miligramos, 2.00 milimoles) como un aceite incoloro.

20

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.87 (2H, m), 5.44 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.59 (1H, m), 4.47 (1H, m), 3.83-3.38 (4H, m), 1.70-1.63 (4H, m), 1.63-1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 8-2

25

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-

hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-amina (535 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (703 miligramos, 1.80 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (317 miligramos, 1.00 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (190 miligramos, 1.00 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (358 miligramos, rendimiento del 79 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.86 (1H, brs), 9.56 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.14 (2H, m), 7.03 (2H, m), 5.00 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.03-3.79 (2H, m), 3.57-3.20 (2H, m), 2.07-1.44 (6H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz).

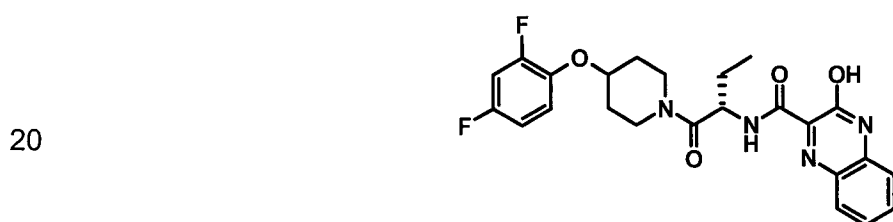
IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1505, 1205.

MS (ESI, m/z): 453 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 453.1950 (Calculado para C₂₄H₂₆FN₄O₄: 453.1938)

15 Análisis calculado para C₂₄H₂₅FN₄O₄: C, 63.71; H, 5.57; N, 12.38; F, 4.20. Encontrado: C, 63.67; H, 5.46; N, 12.42; F, 4.09.

Ejemplo 9



N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

25 De una manera análoga al Ejemplo 1-2, una mezcla (1.88

gramos) que contenía el [(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo, se obtuvo a partir del {(1S)-2-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.18 gramos, 4.13 milimoles), y 2,4-difluoro-fenol (590 miligramos, 4.54 milimoles). La mezcla se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin mayor purificación.

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-amina (629 miligramos) se obtuvo a partir de la mezcla resultante (1.65 gramos, 4.13 milimoles). El compuesto resultante (228 miligramos, 0.682 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (133 miligramos, 0.682 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (174 miligramos, rendimiento del 52 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

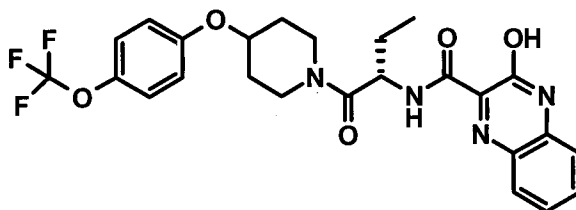
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.84 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 7.90-7.83 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 8.2 Hz), 7.40 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.35-7.27 (2H, m), 7.27-7.07 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.02-3.78 (2H, m), 3.57-3.20 (2H, m), 2.09-1.49 (6H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2940, 1685, 1640, 1505, 1210.

MS (ESI, m/z): 471 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 471.1848 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 471.1844).

Ejemplo 10



3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 10-1

[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, una mezcla (1.58 gramos) que contenía el [(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo, se obtuvo a partir del {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.13 gramos, 4.13 milimoles), y 4-(trifluoro-metoxi)-fenol (590 miligramos, 4.54 milimoles). La mezcla se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin mayor purificación.

MS (FAB, m/z): 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 10-2

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-oxo-1-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (310 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (1.84 gramos, 4.12 milimoles). El compuesto resultante (184 miligramos, 0.530 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (104 miligramos, 0.530 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (134 miligramos, rendimiento del 49 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.84 (1H, brs), 9.56 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, dd, J=8.6 Hz, 5.0 Hz), 5.00 (1H, m), 4.69 (1H, m), 4.08-3.79 (2H, m), 3.58-3.20 (2H, m), 2.10-1.46 (6H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz).

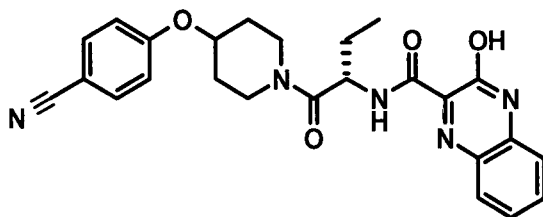
IR (KBr) cm⁻¹: 2945, 1685, 1640, 1505, 1240.

MS (ESI, m/z): 519 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 519.1850 (Calculado para C₂₅H₂₆F₃N₄O₅:

519.1855).

Ejemplo 11



N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 11-1

10 [(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (226 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-[(piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo (155 miligramos, 0.650 milimoles), y ácido (2S)-2-(terbutoxi-carbonil-amino)-butírico (132 miligramos, 0.650 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.60 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.70-4.55 (2H, m), 3.90-3.41 (4H, m), 2.07-1.70 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.57 (2H, q, J=7.4 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (FAB, m/z): 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 11-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

20 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de 4-({1-[(2S)-2-amino-butanoil]-piperidin-4-il}-oxi)-benzonitrilo (133 miligramos, rendimiento del 84 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (226 miligramos, 0.583 milimoles). El compuesto resultante
25 (113 miligramos, 0.350 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-

quinoxalin-2-carboxílico (68.6 miligramos, 0.350 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (107 miligramos, rendimiento del 66 por ciento) como un sólido amarillo.

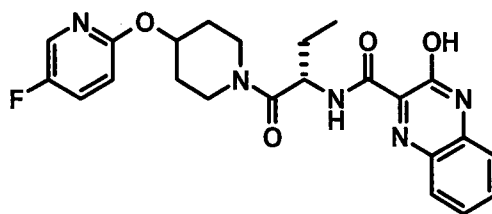
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.85 (1H, brs), 9.56 (1H, m),
 5 7.87 (1H, dd, J=8.2 Hz, 7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8 Hz, 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.19 (2H, dd, J=9.0 Hz, 4.2 Hz), 5.00 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.07-3.81 (2H, m), 3.61-3.16 (2H, m), 2.14-1.46 (6H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz).

10 IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 2220, 1685, 1630, 1505, 1250.

MS (ESI, m/z): 460 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 460.1973 (Calculado para C₂₅H₂₆N₅O₄: 460.1984).

Ejemplo 12



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15 Ejemplo 12-1

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de
 20 terbutilo (317 miligramos, rendimiento del 83 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (269 miligramos, 1.00 milimoles), y ácido (2S)-2-(terbutoxicarbonil-amino)-butírico (203 miligramos, 1.00 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.96 (1H, dd, J=3.0 Hz, 3.0 Hz),
 25 7.39-7.32 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J=9.0 Hz, 3.4 Hz), 5.47 (1H, d,

J=8.6 Hz), 5.23 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.99-3.38 (4H, m), 2.10-1.91 (2H, m), 1.88-1.70 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz).

MS (FAB, m/z): 382 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 12-2

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-
10 amina (285 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (307 miligramos, 0.805 milimoles). El compuesto resultante (124 miligramos, 0.350 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (68.6 miligramos, 0.350 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (74.2 miligramos, rendimiento del 47 por ciento) como un sólido amarillo.

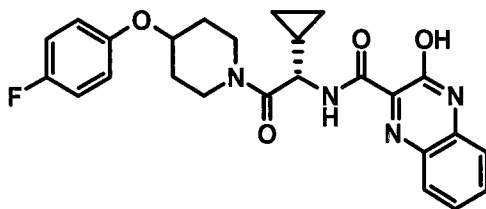
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.85 (1H, brs), 9.58 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.4 Hz, 5.4 Hz),
15 7.74-7.62 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.93-6.84 (1H, m), 5.19 (1H, m), 5.00 (1H, m), 4.08-3.81 (2H, m), 3.58-3.16 (2H, m), 2.15-1.92 (2H, m), 1.88-1.48 (4H, m), 0.92 (3H, t, J=7.4 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2950, 1690, 1630, 1480, 1215.

MS (ESI, m/z): 454 (M+H)⁺.

20 HRMS (ESI, m/z): 454.1890 (Calculado para C₂₃H₂₅FN₅O₄: 454.1891).

Ejemplo 13



- 5 N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-
3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 13-1

{(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-
carbamato de terbutilo

- 10 De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el {(1S)-1-ciclopropil-2-
[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo
(3.06 gramos, rendimiento del 90 por ciento) se obtuvo a partir del
clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (2.00 gramos, 8.63 mili-
moles), y el ácido (2S)-2-(terbutoxi-carbonil-amino)-ciclopropil-
acético (1.86 gramos, 8.63 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (2H, dd, $J=8.6$ Hz, 8.6 Hz),
6.87 (2H, dd, $J=8.6$ Hz, 4.6 Hz), 5.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 4.54-4.42
(2H, m), 3.84-3.44 (4H, m), 2.08-1.74 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.16-1.03
(1H, m), 0.58-0.31 (4H, m).

MS (ESI, m/z): 393 ($M+H$) $^+$.

15

Ejemplo 13-2

N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil)-
3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

- De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (1S)-
1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etanamina
20 (2.00 gramos, rendimiento del 88 por ciento) se obtuvo a partir del
{(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-
carbamato de terbutilo (3.06 gramos, 7.80 milimoles) como un aceite
incoloro. El compuesto resultante (2.00 gramos, 6.84 milimoles) se
condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (1.48 gramos,
25 7.80 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el

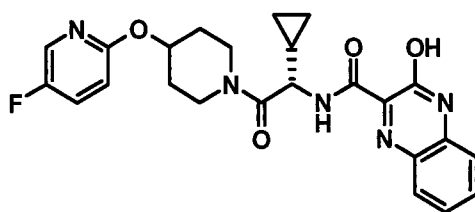
compuesto del título deseado (2.71 gramos, rendimiento del 85 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.88 (1H, s), 9.62 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J=7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.65 (1H, dt, J=7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.40 (1H, dt, J=7.6 Hz, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.12 (2H, m), 7.02 (2H, m), 4.76 (1H, q, J=8.4 Hz), 4.61 (1H, m), 4.12-3.80 (2H, m), 3.60-3.20 (2H, m), 2.08-1.88 (2H, m), 1.75-1.45 (2H, m), 1.23 (1H, dd, J=6.4 Hz), 0.53-0.38 (4H, m).

MS (ESI, m/z): 465 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₅H₂₅FN₄O₄: C, 64.64; H, 5.42; N, 12.06. Encontrado: C, 64.27; H, 5.30; N, 12.01.

Ejemplo 14



N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 14-1

[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (276 miligramos, rendimiento del 70 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (269 miligramos, 1.00 milimoles), y el ácido (2S)-2-(terbutoxi-carbonil-amino)-2-ciclopropil-acético (215 miligramos, 1.00 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.97 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.40-7.32 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=9.0 Hz, 3.4 Hz), 5.47 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.24 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J=7.4 Hz, 7.4 Hz), 3.99-3.73 (2H, m), 3.66-

3.42 (2H, m), 2.12-1.94 (2H, m), 1.91-1.73 (2H, m), 1.44 (9H, s),
1.17-1.06 (1H, m), 0.58-0.34 (4H, m).

MS (FAB, m/z): 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 14-2

5 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el diclorhidrato de
(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-
etanamina (248 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se
10 obtuvo a partir del [(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-
piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-carbamato de terbutilo (266 miligramos,
0.676 milimoles). El compuesto resultante (160 miligramos, 0.439
milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico
(85.6 miligramos, 0.439 milimoles), para proporcionar el compuesto
del título deseado (78.3 miligramos, rendimiento del 38 por ciento)
como un sólido amarillo.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.87 (1H, brs), 9.67 (1H,
brs), 8.16 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.88 (1H, m), 7.76-7.62 (2H, m), 7.40
(1H, d, J=7.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.95-6.83 (1H, m), 5.19
(1H, m), 4.79 (1H, m), 4.10-3.82 (2H, m), 3.59-3.14 (2H, m), 2.17-
15 1.45 (4H, m), 1.28-1.17 (1H, m), 0.53-0.36 (4H, m).

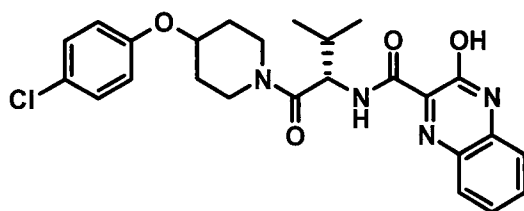
IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1690, 1630, 1530, 1480.

MS (ESI, m/z): 466(M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 466.1882 (Calculado para C₂₄H₂₅FN₅O₄:
466.1891).

20

Ejemplo 15



25

N-[(1S)-1-{4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il}-carbonil]-2-metil-propil]-

3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 15-1

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo

5 El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
(844 miligramos, 4.40 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-
benzotriazol (595 miligramos, 4.40 milimoles), se agregaron a una
solución en cloruro de metileno (30 mililitros) de clorhidrato de 4-(4-
cloro-fenoxi)-piperidina (910 miligramos, 3.67 milimoles), y N-
10 (terbutoxi-carbonil)-L-valina (876 miligramos, 4.03 milimoles), a
temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por
otra adición de N-metil-morfolina (0.888 mililitros, 8.07 milimoles), y
la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la
noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa
de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con cloruro de
metileno, y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa
saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y
entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio
anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se
purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a
15 presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar
el [(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo (1.38 gramos, rendimiento del 92 por ciento)
como un aceite incoloro.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.41-7.23 (2H, m), 7.07-6.83 (2H,
m), 5.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.53-4.48 (2H, m), 3.80-3.46 (4H, m),
2.00-1.78 (5H, m), 1.48-1.40 (9H, m), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.89
(3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 15-2

25 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-

3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (6.0 mililitros) a una solución en etanol (12 mililitros) de [(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.38
5 gramos, 3.36 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró para proporcionar el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.17 gramos) como un sólido blanco.

10 El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (149 miligramos, 0.777 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (105 miligramos, 0.777 milimoles), se agregaron a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) del compuesto resultante (180 miligramos, 0.518 milimoles), y ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (148 miligramos, 0.777 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por otra adición de trietil-amina (0.289 mililitros, 2.07 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, y lavado
15 en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a
20 presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de cloruro de metileno/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (113 miligramos, rendimiento del 45 por ciento) como un
25 sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (1H, s), 10.19 (1H, s), 7.97 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.26 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 6.86 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 5.09-5.07 (1H, m), 4.57-4.55 (1H, m), 4.01-3.68 (4H, m), 2.21-2.02 (5H, m), 1.14-1.11 (6H, m).

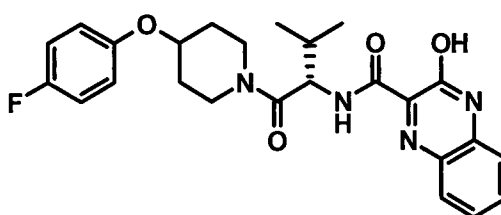
5 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1640, 1490, 1240, 1150.

MS (FAB, m/z): 483 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 483.1797 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_4\text{O}_4$: 483.1799).

Ejemplo 16

10



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]carbonyl}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 16-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]carbonyl}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

15

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]carbonyl}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (745 miligramos, rendimiento del 86 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluorophenoxy)piperidina (510 miligramos, 2.20 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (478 miligramos, 2.20 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

20

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01-6.95 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.52-4.45 (2H, m), 3.82-3.45 (4H, m), 2.05-1.76 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (ESI, m/z): 395 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 16-2

25

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorophenoxy)piperidin-1-yl]carbonyl}-2-metil-propil]-

3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

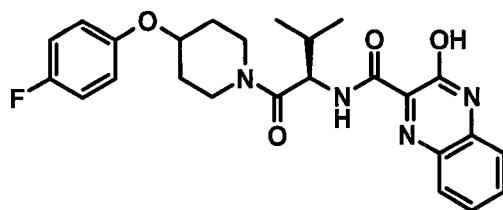
De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (550 miligramos, 70 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (745 miligramos, 1.89 milimoles) como un aceite incoloro. El compuesto resultante (150 miligramos, 0.450 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (95.0 miligramos, 0.500 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el compuesto del título deseado (101 miligramos, rendimiento del 48 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.51 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 8.05-7.96 (1H, m), 7.70-7.32 (3H, m), 7.04-6.84 (4H, m), 5.08 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 7.1 Hz), 4.53-4.46 (1H, m), 4.00-3.68 (4H, m), 2.38-2.09 (1H, m), 2.02-1.85 (4H, m), 1.17-1.07 (6H, m).

IR (ATR) cm^{-1} , 1685, 1630, 1500, 1450, 1275, 1245.

MS (ESI, m/z): 467 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 64.37; H, 5.83; F, 4.07; N, 12.01. Encontrado: C, 64.01; H, 5.81; F, 3.85; N, 11.69.

Ejemplo 17

N-[(1R)-1-{4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 17-1

[(1R)-1-{4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1R)-1-{4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

(326 miligramos, rendimiento del 83 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (232 miligramos, 1.00 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-D-valina (217 miligramos, 1.00 milimoles) como un aceite incoloro.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.72 (2H, dd, $J=8.8$ Hz, 8.0 Hz), 8.57 (2H, dd, $J=8.8$ Hz, 4.4 Hz), 5.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.54-4.43 (2H, m), 3.82-3.40 (4H, m), 2.00-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 y 0.89 (6H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (ESI, m/z): 395 ($M+H$) $^+$.

10 **Ejemplo 17-2**

N-[(1R)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2R)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (113 miligramos, rendimiento del 46 por ciento) se obtuvo a partir del [(1R)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (326 miligramos, 0.828 milimoles). El compuesto resultante (113 miligramos, 0.382 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (72.7 miligramos, 0.382 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (92.8 miligramos, rendimiento del 51 por ciento) como un sólido amarillo.

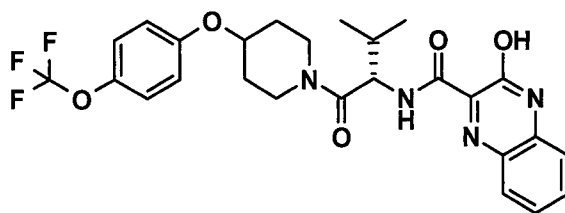
15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.67 (1H, brs), 10.17 (1H, brs), 8.05-7.96 (1H, m), 7.70-7.32 (3H, m), 7.04-6.84 (4H, m), 5.08 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 7.1 Hz), 4.53-4.46 (1H, m), 4.00-3.68 (4H, m), 2.38-2.09 (1H, m), 2.02-1.85 (4H, m), 1.17-1.07 (6H, m).

20 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1630, 1505, 1210.

MS (ESI, m/z): 467 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 467.2170 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_4$: 467.2095).

Ejemplo 18



- 5 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 18-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

- 10 De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el N-[(1S)-2-metil-1-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (2.09 gramos, rendimiento del 76 por ciento) se obtuvo a partir del {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.80 gramos, 6.00 milimoles), y 4-(trifluoro-metoxi)-fenol (1.28 gramos, 7.20 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.15 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 6.90 (2H, dd, $J=9.6$ Hz, 2.4 Hz), 5.34 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 4.51 (2H, m), 3.80-3.45 (4H, m), 2.00-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.4$ Hz).

MS (ESI, m/z): 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 15 **Ejemplo 18-2**

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

- 20 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (2.09 gramos, 4.54 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (940 miligramos, 2.37 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (540 miligramos, 2.84 milimoles),
25 para proporcionar el compuesto del título deseado (680 miligramos,

rendimiento del 54 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 7.86 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7.11 (3H, m), 4.90 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 7.1 Hz), 4.68 (1H, m), 3.99-3.80 (2H, m), 3.57-3.20 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.68 (1H, m), 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz).

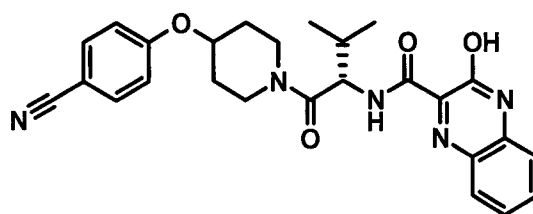
IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1640, 1505, 1240, 1160.

MS (ESI, m/z): 533 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 533.1998 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 533.2012).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: C, 58.64; H, 5.11; N, 10.52. Encontrado: C, 58.28; H, 5.12; N, 10.51.

Ejemplo 19



N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 19-1

4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el 4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.30 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 7.45 milimoles), y 4-ciano-fenol (980 miligramos, 8.20 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 4.55 (1H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.40-3.32 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.80-1.70 (2H, m), 1.44 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 303 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 19-2

[(1S)-1-[[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil]-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de 4-
[(piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo (1.43 gramos, rendimiento del 80 por
5 ciento) se obtuvo a partir del 4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-
carboxilato de terbutilo (2.25 gramos, 7.45 milimoles) como un aceite
incoloro. El compuesto resultante (1.43 gramos, 5.97 milimoles) se
condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.43 gramos, 6.56
milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-[[4-(4-ciano-fenoxi)-
10 piperidin-1-il]-carbonil]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.28
gramos, rendimiento del 95 por ciento) como una sustancia amorfa
incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.60 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 6.95 (2H,
d, $J=9.6$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 4.65 (1H, m), 4.45 (1H, m),
3.90-3.50 (4H, m), 2.00-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.4$
Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.4$ Hz).

MS (ESI, m/z): 402 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 19-3

N-[(1S)-1-[[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil]-2-metil-propil]-
3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

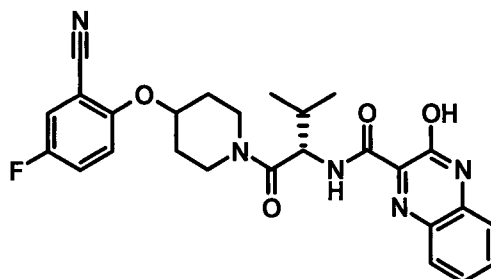
15 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de 4-[(1-
valil-piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo (1.92 gramos, rendimiento del
100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-[[4-(4-ciano-fenoxi)-
piperidin-1-il]-carbonil]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.28
gramos, 5.68 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto
20 resultante (301 miligramos, 1.00 milimoles) se condensó con ácido 3-
hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (228 miligramos, 1.20 milimoles),
para proporcionar el compuesto del título deseado (255 miligramos,
rendimiento del 54 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

25 ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (1H, brs), 9.48 (1H,
brs), 7.86 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=5.6$

Hz), 7.38 (2H, m), 7.18 (2H, m), 4.90 (1H, dd, J=12.4 Hz, 6.0 Hz), 4.84 (1H, m), 4.02-3.90 (2H, m), 3.57-3.20 (2H, m), 2.05 (4H, m), 1.55 (1H, m), 0.95 (6H, d, J=4.8 Hz).

LCMS (ESI, m/z): 474 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 20



10

N-[(1S)-1-{[4-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 20-1

2-ciano-4-fluoro-fenol

Se agregó piridina (3.00 mililitros, 37.5 milimoles) a una solución en etanol (20 mililitros) de 5-fluoro-salicil-aldehído (1.36 gramos, 9.71 milimoles) y clorhidrato de hidroxilamina (2.00 gramos, 29.1 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, para proporcionar la oxima de 5-fluoro-2-hidroxi-benzaldehído (1.47 gramos, rendimiento del 97 por ciento).

15

20

Se agregó ácido trifluoro-acético anhidro (3.93 mililitros, 28.4 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (30 mililitros) del compuesto resultante (1.47 gramos, 9.48 milimoles), y trietil-amina (3.96 mililitros, 28.4 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 3 horas a temperatura ambiente. Además, se agregaron carbonato de potasio

25

(1.96 gramos, 14.2 milimoles) y metanol (10 mililitros), y la agitación se llevó a cabo durante 10 minutos a temperatura ambiente. La solución de la reacción se concentró, seguido por vertido en agua, extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 2-ciano-4-fluoro-fenol (637 miligramos, rendimiento del 49 por ciento).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.24-7.18 (2H, m), 6.97 (1H, m), 5.15 (1H, brs).

MS (ESI, m/z): 138 (M+H)⁺.

Ejemplo 20-2

[(1S)-1-{[4-(2-ciano-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-{[4-(2-ciano-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.33 gramos, rendimiento del 68 por ciento) se obtuvo a partir del {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.40 gramos, 4.65 milimoles), y 2-ciano-4-fluoro-fenol (637 miligramos, 4.65 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.31-7.24 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J=7.2 Hz, 3.2 Hz), 5.33 (1H, m), 4.68 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.02-3.50 (4H, m), 2.00-1.85 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 20-3

N-[(1S)-1-{[4-(2-ciano-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de 5-

fluoro-2-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-benzonitrilo se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(2-ciano-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (910 miligramos, 2.17 milimoles) como un sólido blanco.

5 El compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (495 miligramos, 2.60 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el compuesto del título deseado (987 miligramos, rendimiento del 93 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (1H, brs), 9.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.77 (1H, dt, $J=5.2$ Hz, 2.8 Hz), 7.75-7.55 (2H, m), 7.44-7.40 (3H, m), 4.90 (2H, m), 4.02-3.40 (4H, m), 2.08-1.59 (5H, m), 0.95 (6H, d, $J=6.4$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 2230, 1690, 1640, 1495, 1275, 1210.

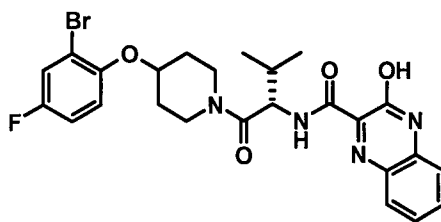
MS (ESI, m/z): 492 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 514.1860 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 514.1867).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$: C, 63.53; H, 5.33; N, 14.25. Encontrado:: C, 63.53; H, 5.59; N, 14.29.

Ejemplo 21

15



20 N-[(1S)-1-{[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 21-1

[(1S)-1-{[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

25 De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de

terbutilo (997 miligramos, rendimiento del 83 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidina (786 miligramos, 2.53 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (550 miligramos, 2.53 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.33-7.28 (1H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.90-6.86 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.60-4.47 (2H, m), 4.01-3.50 (4H, m), 2.01-1.78 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 y 0.89 (6H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (FAB, m/z): 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **Ejemplo 21-2**

N-[(1S)-1-{[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (737 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (997 miligramos, 2.10 milimoles). El compuesto resultante (737 miligramos, 1.80 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (353 miligramos, 1.80 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (609 miligramos, rendimiento del 62 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

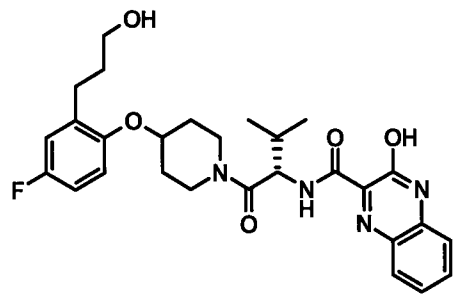
15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.83 (1H, brs), 9.50 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.90-7.84 (1H, m), 7.69-7.62 (1H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.33-7.20 (2H, m), 4.91 (1H, m), 4.74 (1H, m), 3.92-3.41 (4H, m), 3.92-3.41 (5H, m), 0.96 y 0.95 (6H, d, $J=6.2$ Hz).

20 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1630, 1530, 1485, 1190.

MS (ESI, m/z): 545 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

HRMS (ESI, m/z): 545.1210 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrFN}_4\text{O}_4$: 545.1200).

Ejemplo 22



5

N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 22-1

10 [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-1-propinil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-{[4-(2-bromo-
4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de
terbutilo (1.58 gramos, rendimiento del 56 por ciento) se obtuvo a
partir del {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-
carbamato de terbutilo (1.80 gramos, 6.00 milimoles), y 2-bromo-4-
fluoro-fenol (1.38 gramos, 7.20 milimoles) como un aceite incoloro.

15 El compuesto resultante (643 miligramos, 1.36 milimoles), y 2-
propin-1-ol (107 miligramos, 1.90 milimoles) se disolvieron en un
solvente mixto de N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros), y trietil-
amina (3.0 mililitros), bajo una corriente de nitrógeno, y a
temperatura ambiente se agregaron dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-
paladio (98.0 miligramos, 0.140 milimoles), y yoduro de cobre (53.0
miligramos, 0.280 milimoles), seguido por agitación a 70°C durante 9
horas. La solución de la reacción se vertió en agua, seguido por
extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua y
20 una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó
sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el
residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de
gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-1-
propinil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de
25 terbutilo (82.5 miligramos, rendimiento del 14 por ciento).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.10 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.99 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.33 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.50 y 4.35 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.49 (1H, m), 3.90-3.50 (4H, m), 2.00-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

5 MS (ESI, m/z): 449 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 22-2

[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

10 El compuesto resultante (82.5 miligramos, 0.184 milimoles), y el catalizador de paladio al 10 por ciento sobre carbón (14.2 miligramos) se suspendieron en metanol (4.0 mililitros), bajo una corriente de hidrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de la reacción se filtró con Celite, y el licor madre se concentró, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (77.1 miligramos, rendimiento del 93 por ciento).

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.90 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 3.2 Hz), 6.84 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 4.8 Hz), 5.34 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 4.50 (2H, m), 3.90-3.50 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 2.71 (2H, q, $J=8.0$ Hz), 2.00-1.80 (5H, m), 1.85 (2H, q, $J=8.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (ESI, m/z): 453 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 22-3

20 N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

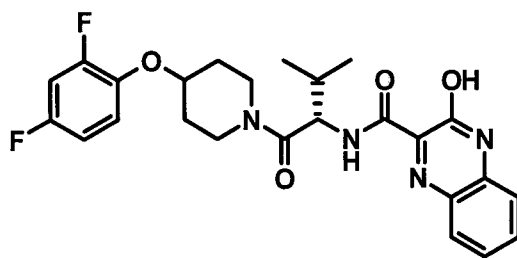
25 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el 3-{5-fluoro-2-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-fenil}-propan-1-ol clorhidrato se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(3-hidroxi-propil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (75.6 miligramos, 0.167 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante se

condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (38.0 miligramos, 0.200 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (44.6 miligramos, rendimiento del 51 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.82 (1H, brs), 9.56 (1H, brs), 7.85 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.63 (1H, dt, J=8.0 Hz, 1.6 Hz), 7.37 (2H, m), 7.04-6.93 (3H, m), 4.90 (1H, t, J=7.6 Hz), 4.61 (1H, m), 3.90-3.40 (4H, m), 3.41 (2H, t, J=5.2 Hz), 2.67 (2H, q, J=8.0 Hz), 2.10 (1H, m), 2.00-1.55 (4H, m), 1.70 (2H, q, J=8.0 Hz), 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.4 Hz).

LCMS (ESI, m/z): 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 23



N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 23-1

4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (4.71 mililitros, 8.94 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (30 mililitros) de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 7.45 milimoles), 2,4-difluoro-fenol (1.07 gramos, 8.20 milimoles), y trifenil-fosfina (2.34 gramos, 8.94 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 90°C durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 40+M), para proporcionar el 4-

(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.28 gramos, rendimiento del 98 por ciento) como una sustancia oleosa color amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99-6.75 (3H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.77-3.71 (2H, m), 3.32-3.28 (2H, m), 1.92-1.88 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.53-1.38 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 23-2

[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Una solución en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico 4N (30 mililitros) se agregó a una solución en 1,4-dioxano (30 mililitros) de 4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.28 gramos, 7.28 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el clorhidrato de 4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidina (1.63 gramos) como un sólido blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (1.50 gramos, 7.84 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1.06 gramos, 7.84 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (30 mililitros) del compuesto resultante (1.63 gramos, 6.53 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.56 gramos, 7.18 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por otra adición de N-metil-morfolina (1.58 mililitros, 14.4 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con cloruro de metileno, y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa

orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.39 gramos, rendimiento del 89 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.00-6.99 (1H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 6.83-6.81 (1H, m), 5.37-5.36 (1H, m), 4.52-4.45 (2H, m), 3.85-3.79 (2H, m), 3.64-3.45 (2H, m), 2.02-1.82 (5H, m), 1.51-1.48 (9H, m), 1.00 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 413 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 23-3

N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Una solución en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico 4N (30 mililitros) se agregó a una solución en 1,4-dioxano (30 mililitros) de [(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.39 gramos, 5.79 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el clorhidrato de (2S)-1-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (2.01 gramos) como un sólido blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (288 miligramos, 1.50 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (203 miligramos, 1.50 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) del compuesto resultante (350 miligramos, 1.00 milimoles), y ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (285 miligramos, 1.50 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por

otra adición de trietil-amina (0.558 mililitros, 4.00 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa saturada de

5 carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión

10 media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de cloruro de metileno-acetato de etilo, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (283 miligramos, rendimiento del 58 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (1H, s), 9.47 (1H, t, $J=4.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=8.6$ Hz), 7.40-7.27 (4H, m), 7.02 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 4.90 (1H, q, $J=8.1$ Hz), 4.60 (1H, brs), 3.94-3.90 (2H, m), 3.57-3.22 (2H, m), 2.09-1.91 (3H, m), 1.73-1.52 (2H, m), 0.95 (6H, t, $J=6.8$ Hz).

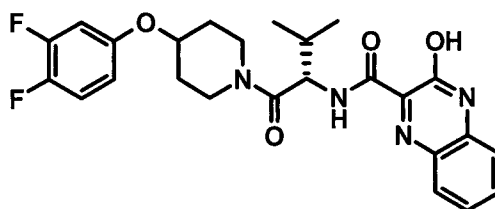
15 IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1635, 1505, 1210.

MS (FAB, m/z): 485 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 485.2007 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 485.2000).

Ejemplo 24

20



25

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxiquinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 24-1**4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo**

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el 4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.69 gramos, rendimiento del 89 por ciento) se obtuvo a partir del 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.22 gramos, 6.07 milimoles), y 3,4-difluoro-fenol (790 miligramos, 6.07 milimoles) como una sustancia oleosa color amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.05 (1H, q, $J=9.3$ Hz), 6.77-6.67 (1H, m), 6.62-6.59 (1H, m), 4.38-4.34 (1H, m), 3.71-3.66 (2H, m), 3.36-3.31 (2H, m), 1.92-1.88 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.49-1.44 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24-2**[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo**

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidina (1.23 gramos) se obtuvo a partir del 4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.69 gramos, 5.39 milimoles) como un sólido blanco.

El compuesto resultante (1.23 gramos, 4.93 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.18 gramos, 5.42 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.03 gramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.07 (1H, dd, $J=18.0$ Hz, 9.4 Hz), 6.75-6.72 (1H, m), 6.64-6.59 (1H, m), 5.34 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.51-4.43 (2H, m), 3.80-3.57 (4H, m), 1.97-1.79 (5H, m), 1.43-1.41 (9H, m), 0.97 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (FAB, m/z): 413 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24-3

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

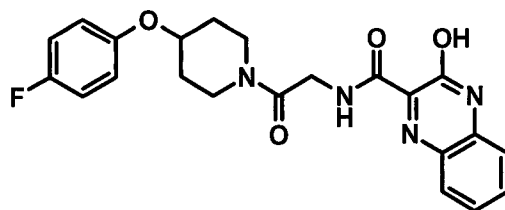
De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
 5 1-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina
 (1.73 gramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-
 piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.03
 gramos, 4.92 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto
 resultante (350 miligramos, 1.00 milimoles) se condensó con ácido 3-
 10 hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (285 miligramos, 1.50 milimoles),
 para proporcionar el compuesto del título deseado (270 miligramos,
 rendimiento del 56 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (1H, s), 9.48 (1H, dd,
 J=8.8 Hz, 4.9 Hz), 7.87-7.85 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.38-7.33
 (3H, m), 7.21-7.14 (1H, m), 6.84 (1H, s), 4.90 (1H, dd, J=13.9 Hz, 6.8
 Hz), 4.65-4.64 (1H, m), 3.95-3.90 (2H, m), 3.56-3.22 (2H, m), 2.02-
 1.96 (3H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 0.95-0.94 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1630, 1515, 1215, 1160.

MS (FAB, m/z): 485 (M+H) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 485.2022 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$:
 15 485.2000).

Ejemplo 25

20

N-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-
 quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 25-1

{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbamato de
 25 terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (273 miligramos, rendimiento del 77 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (231 miligramos, 1.00 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-glicina (175 miligramos, 1.00 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.99 (2H, dd, $J=9.0$ Hz, 8.2 Hz), 6.87 (2H, dd, $J=9.0$ Hz, 4.2 Hz), 5.54 (1H, brs), 4.48 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 3.98 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 3.73 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.65-3.57 (1H, m), 3.38-3.30 (1H, m), 1.96-1.75 (4H, m), 1.96 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 353 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 25-2

N-[2-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etanamina (190 miligramos, rendimiento del 85 por ciento) se obtuvo a partir del {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil}-carbamato de terbutilo (273 miligramos, 0.773 milimoles). A partir del compuesto resultante (144 miligramos, 0.500 milimoles), a través de una condensación con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (95.1 miligramos, 0.500 milimoles), se proporcionó una mezcla que contenía el compuesto del título deseado. La re-purificación mediante cromatografía de capa delgada de preparación proporcionó el compuesto del título deseado (28.5 miligramos, rendimiento del 13 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 12.85 (1H, brs), 9.79 (1H, brs), 7.88 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.68-7.55 (1H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.17-7.08 (2H, m), 7.07-6.98 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.28 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 4.00-3.20 (4H, m), 2.04-1.85 (2H, m), 1.71-1.48 (2H, m).

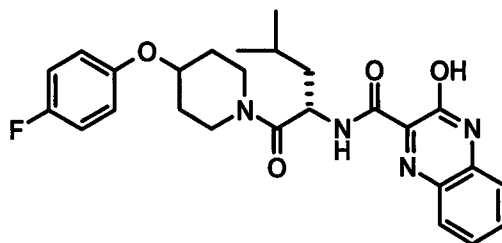
IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1695, 1650, 1620, 1505, 1210.

MS (ESI, m/z): 425 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 425.1626 (Calculado para C₂₂H₂₂FN₄O₄: 425.1625).

Ejemplo 26

5



10 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-3-metil-butil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 26-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-3-metil-butil]-carbamato de bencilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-3-metil-butil]-carbamato de bencilo (755 miligramos, rendimiento del 85 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluorofenoxi)-piperidina (463 miligramos, 2.00 milimoles), y N-(benciloxi-carbonil)-L-leucina (531 miligramos, 2.00 milimoles) como un aceite incoloro.

15

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.38-7.30 (5H, m), 6.99 (2H, dd, J=9.0 Hz, 8.6 Hz), 6.87 (2H, dd, J=9.0 Hz, 4.2 Hz), 5.57 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.10 (2H, s), 4.75 (1H, m), 4.47 (1H, m), 3.83-3.39 (4H, m), 2.00-1.64 (5H, m), 1.61-1.47 (1H, m), 1.44-1.34 (1H, m), 1.00 y 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz).

20

Ejemplo 26-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-3-metil-butil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón (75.0 miligramos) se agregó a una solución en etanol (22.5 mililitros) de [(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-3-metil-butil]-

25

carbamato de bencilo (755 miligramos, 1.70 milimoles), bajo una corriente de hidrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que el catalizador se filtró con Celite y se lavó con cloruro de metileno, el licor madre se concentró, para proporcionar la (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-4-metil-1-oxopentan-2-amina (521 miligramos) como un aceite incoloro.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (230 miligramos, 1.20 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (184 miligramos, 1.20 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (10 mililitros) del compuesto resultante (308 miligramos, 1.00 milimoles), y ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (190 miligramos, 1.00 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por otra adición de N-metil-morfolina (0.550 mililitros, 5.00 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de cloruro de metileno-acetato de etilo, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (126 miligramos, rendimiento del 26 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (1H, brs), 9.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J=7.4$ Hz, 7.0 Hz), 7.65 (1H, dd, $J=7.8$ Hz,

7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.17-7.09 (2H, m), 7.07-6.99 (2H, m), 5.08 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.02-3.18 (4H, m), 2.11-1.84 (2H, m), 1.76-1.44 (5H, m), 0.96 y 0.92 (6H, d, J=6.6 Hz).

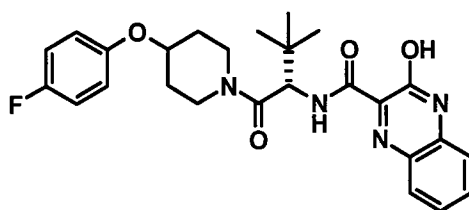
5 IR (KBr) cm^{-1} : 2955, 1685, 1640, 1505, 1205.

MS (ESI, m/z): 481 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 481.2268 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$: 481.2251).

Ejemplo 27

10



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxiquinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 27-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo

15

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo (619 miligramos, rendimiento del 76 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (463 miligramos, 2.00 milimoles), y ácido (2S)-N-(terbutoxi-carbonil)-2-amino-3,3-dimetil-butírico (462 miligramos, 2.00 milimoles) como un aceite incoloro.

20

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.02-6.95 (2H, m), 6.95-6.89 (2H, m), 5.36 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.56 (1H, d, J=9.8 Hz), 4.51-4.40 (1H, m), 3.93-3.47 (4H, m), 2.00-1.74 (4H, m), 1.43 (9H, s), 0.99 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 27-2

25

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-amina (522 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-carbamato de terbutilo (619 miligramos, 1.52 milimoles). A partir del compuesto resultante, a través de una condensación con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (190 miligramos, 1.00 milimoles), se proporcionó el compuesto del título deseado (160 miligramos, rendimiento del 33 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (1H, brs), 9.71 y 9.68 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.44-7.37 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.07-6.99 (2H, m), 5.07 y 5.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.61 (1H, m), 4.11-3.14 (4H, m), 2.07-1.84 (2H, m), 1.74-1.41 (2H, m), 1.03 (9H, s).

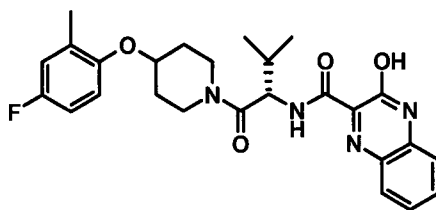
IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1690, 1630, 1505, 1205.

MS (ESI, m/z): 481 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 481.2280 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$: 481.2251).

15

Ejemplo 28



20

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 28-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

25

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-

2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de
terbutilo (480 miligramos, rendimiento del 60 por ciento) se obtuvo a
partir del {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-
carbamato de terbutilo (601 miligramos, 2.00 milimoles), y 4-fluoro-
5 cresol (277 miligramos, 2.20 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.91-6.86 (1H, m), 6.85-6.78
(1H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 4.53-4.44 (2H,
m), 3.88-3.45 (4H, m), 2.24 y 2.22 (3H, s), 2.02-1.74 (5H, m), 1.44
(9H, s), 0.98 y 0.90 (6H, d, $J=7.0$ Hz).

10 MS (FAB, m/z): 409 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 28-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-
propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
1-[4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-
amina (388 miligramos, rendimiento del 96 por ciento) se obtuvo a
partir del [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-
2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (480 miligramos, 1.18 mili-
moles). El compuesto resultante (194 miligramos, 0.564 milimoles) se
condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (110 mili-
15 gramos, 0.564 milimoles), para proporcionar el compuesto del título
deseado (89.5 miligramos, rendimiento del 33 por ciento) como un
sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (1H, brs), 9.52 (1H,
brs), 7.90-7.82 (1H, m), 7.69-7.61 (1H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 7.08-
20 7.01 (2H, m), 7.00-6.92 (1H, m), 4.96 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.94-
3.35 (4H, m), 2.19 y 2.16 (3H, s), 2.10-1.84 (3H, m), 1.76-1.64 (1H,
m), 1.62-1.52 (1H, m), 0.98-0.92 (6H, m).

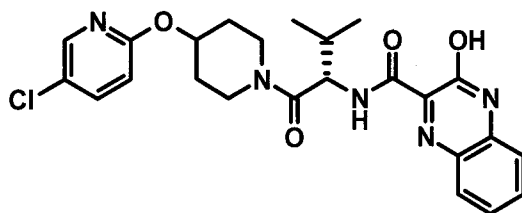
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1630, 1495, 1205.

MS (ESI, m/z): 481 ($M+H$) $^+$.

25 HRMS (ESI, m/z): 481.2255 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_4$:

481.2251).

Ejemplo 29



N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 29-1

4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 4-(metan-sulfonilo)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (3.02 gramos, 10.8 milimoles), y carbonato de potasio (2.35 gramos, 17.0 milimoles) se agregaron a una solución en N,N-dimetil-formamida (77 mililitros) de 5-cloro-2-hidroxi-piridina (1.00 gramos, 7.72 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a 75°C durante la noche. Después de que la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua a los residuos resultantes de la concentración, seguido por extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el residuo resultante de la concentración se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.57 gramos, rendimiento del 65 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.06 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.7 Hz), 6.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.18-5.13 (1H, m), 3.79-3.73 (2H, m), 3.31-3.24 (2H, m), 1.99-1.93 (2H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.47 (9H, s).

Ejemplo 29-2

[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) a una solución en etanol (10 mililitros) de 4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.57 gramos, 5.02 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de 5-cloro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (1.61 gramos).

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (1.44 gramos, 7.53 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (50 mililitros) del compuesto resultante (1.61 gramos), N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.09 gramos, 5.02 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (814 miligramos, 6.02 milimoles), y N-metil-morfolina (3.31 mililitros, 30.1 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.94 gramos, rendimiento del 94 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.08-8.06 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.8 Hz, 1.2 Hz), 5.35 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.28-5.21 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=8.8 Hz, 5.7 Hz), 3.98-3.43 (4H, m), 2.09-1.73 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

Ejemplo 29-3

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) a una solución en etanol (10 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.94 gramos, 4.71 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.93 gramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.43 (2H, brs), 8.13-8.12 (1H, m), 7.69 (1H, brs), 6.92 (1H, brs), 5.36 (1H, brs), 4.51 (1H, brs), 3.88-3.46 (4H, m), 2.28-1.86 (5H, m), 1.20-1.11 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 29-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (150 miligramos, 0.780 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.2 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.520 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (102 miligramos, 0.520 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (84.3 miligramos, 0.620 milimoles), y N-metil-morfolina (0.343 mililitros, 3.12 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice, el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (190 miligramos, rendimiento del 76 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.44 (1H, brs), 10.15 (1H, brs), 8.08 (1H, dd, $J=6.3$ Hz, 2.7 Hz), 8.02-8.00 (1H, m), 7.61-7.37 (4H, m), 6.70 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 5.32-5.27 (1H, m), 5.09 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 4.06-3.59 (4H, m), 2.34-1.82 (5H, m), 1.14-1.10 (6H, m).

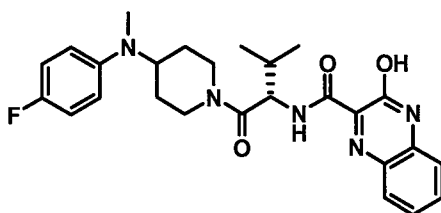
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1630, 1525, 1465.

MS (ESI, m/z): 484 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 484.1765 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_4$: 484.1752).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$: C, 59.56; H, 5.42; N, 14.47; Cl, 7.33. Encontrado: C, 59.48; H, 5.50; N, 14.49; Cl, 7.16.

Ejemplo 30



N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 30-1

4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó ciano-borohidruro de sodio (661 miligramos, 10.0 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (30 mililitros) de 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.66 gramos, 13.1 milimoles), 4-fluoro-anilina (1.46 gramos, 13.1 milimoles), y ácido acético (0.750 mililitros, 13.1 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa saturada de

carbonato ácido de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se lavó con di-isopropil-éter, seguido por secado, para proporcionar el 4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (3.09 gramos, rendimiento del 80 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.91-6.84 (2H, m), 6.56-6.51 (2H, m), 4.12-3.97 (2H, m), 3.36-3.32 (2H, m), 2.95-2.87 (1H, m), 2.06-1.98 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.36-1.24 (2H, m).

Ejemplo 30-2

Diclorhidrato de N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-piperidin-4-amina

Se agregó ciano-borohidruro de sodio (641 miligramos, 10.2 milimoles) a una solución en ácido acético (14 mililitros) de 4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 5.10 milimoles), y formaldehído (2.07 mililitros, 25.5 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 31 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), el residuo resultante de la concentración se disolvió en etanol (24 mililitros), y entonces se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mililitros), bajo enfriamiento con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el diclorhidrato de N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-piperidin-4-amina (1.28 gramos, rendimiento del 89 por

ciento) como una sustancia amorfa.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.84-7.79 (2H, m), 7.43-7.37 (2H, m), 4.14-4.05 (1H, m), 3.61-3.49 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.17-3.04 (2H, m), 2.38-1.94 (4H, m).

5 **Ejemplo 30-3**

diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-piperidin-4-amina

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (364 miligramos, 1.90 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (30 mililitros) de diclorhidrato de N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-piperidin-4-amina (445 miligramos, 1.58 milimoles), N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (343 miligramos, 1.48 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (257 miligramos, 1.90 milimoles), y N-metil-morfolina (0.556 mililitros, 5.06 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se agregó agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y una solución salina saturada, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), y el residuo resultante se disolvió en etanol (10 mililitros). A esto se le agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) bajo enfriamiento con hielo, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título deseado (528 miligramos, rendimiento del 88 por ciento) como una sustancia amorfa.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.84-7.72 (2H, m), 7.42-7.30

(2H, m), 4.74-4.63 (1H, m), 4.42-4.29 (1H, m), 4.16-3.08 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.27-3.18 (1H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.26-1.60 (5H, m), 1.12-0.98 (6H, m).

Ejemplo 30-4

- 5 N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (113 miligramos, 0.590 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) de diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-(4-fluoro-fenil)-N-metil-piperidin-4-amina
10 (150 miligramos, 0.390 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (77.3 miligramos, 0.390 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (64.0 miligramos, 0.470 milimoles), y N-metil-morfolina (0.217 mililitros, 1.97 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa
15 orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (135 miligramos,
20 rendimiento del 71 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.20 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 8.06-8.02 (1H, m), 7.64-7.40 (3H, m), 6.99-6.93 (2H, m), 6.80 (2H, dq, J=16.0 Hz, 3.6 Hz), 5.14-5.06 (1H, m), 4.84 (1H, s), 4.35 (1H, s), 3.67 (1H, s), 3.29-3.18 (1H, m), 2.75-2.69 (4H, m), 2.27 (1H, m),
25 1.96-1.62 (4H, m), 1.10 (6H, dd, J=13.2 Hz, 5.2 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1510.

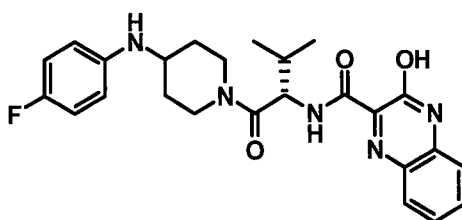
MS (ESI, m/z): 480 ($M+H$)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 480.2414 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$: 480.2411).

5 Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$: C, 65.12; H, 6.31; N, 14.60; F, 3.96. Encontrado: C, 64.97; H, 6.32; N, 14.34; F, 3.94.

Ejemplo 31

10



N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) a una solución en etanol (10 mililitros) de 4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 3.40 milimoles), bajo enfriamiento con hielo, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se lavó con dietil-éter y n-hexano, para proporcionar el diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-amina (768 miligramos, rendimiento del 84 por ciento) como un aceite color naranja.

20

25

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (118 miligramos, 0.610 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) de diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-(4-fluoro-fenil)-piperidin-4-amina (150 miligramos, 0.410 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (80.3 miligramos, 0.410 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (66.4 miligramos, 0.490 milimoles), y N-metil-morfolina (0.225 mililitros, 2.05 milimoles), a temperatura ambiente, y la

agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (121 miligramos, rendimiento del 64 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.19 (1H, brs), 10.11 (1H, brs), 8.00 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.44-7.26 (2H, m), 6.90 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.59-6.54 (2H, m), 5.08-5.05 (1H, m), 4.67-4.51 (1H, m), 4.24 (1H, brs), 3.51-3.30 (3H, m), 3.07-2.90 (1H, m), 2.32-2.12 (3H, m), 1.48-1.35 (2H, m), 1.13-1.09 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1630, 1510, 1215.

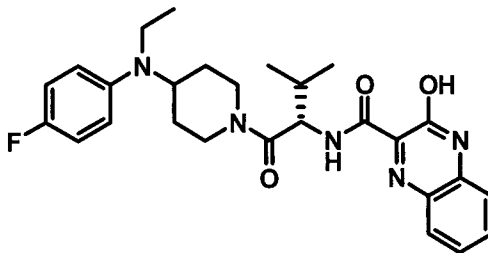
MS (FAB, m/z): 466 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (FAB, m/z): 466.2242 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3$: 466.2255).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$: C, 64.50; H, 6.06; N, 15.04; F, 4.08. Encontrado: C, 64.18; H, 5.77; N, 14.93; F, 4.02.

Ejemplo 32

20



25

N-[(1S)-1-({4-[(Etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 32-1

4-[(etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó ciano-borohidruro de sodio (661 miligramos, 10.0 milimoles) a una solución en acetonitrilo (5.0 mililitros) de 4-[(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.47 gramos, 5.00 milimoles), acetaldehído (0.559 mililitros, 5.00 milimoles), y ácido acético (0.0570 mililitros, 1.00 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó ácido acético adicional (2.0 mililitros), y la agitación se llevó a cabo durante 30 minutos. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.27 gramos, rendimiento del 79 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.94 (2H, t, J=8.8 Hz), 6.74 (2H, dd, J=8.8 Hz, 4.5 Hz), 4.20 (2H, brs), 3.48 (1H, tt, J=11.6 Hz, 3.6 Hz), 3.18 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.78-2.72 (2H, m), 1.78 (2H, d, J=12.1 Hz), 1.62-1.46 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.08 (3H, t, J=7.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 32-2

[(1S)-1-({4-[(etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.36 gramos, rendimiento del 82 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(etil)-(4-fluoro-fenil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.27 gramos, 3.94 milimoles) como una

sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.97-6.92 (2H, m), 6.80-6.73 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.68 (1H, t, J=13.2 Hz), 4.50-4.47 (1H, m), 4.08-4.00 (1H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.17-3.07 (3H, m), 2.68-2.61 (1H, m), 1.93-1.84 (3H, m), 1.68-1.43 (11H, m), 1.08-1.05 (3H, m), 0.97 (3H, dd, J=12.4 Hz, 5.2 Hz), 0.89 (3H, dd, J=8.4 Hz, 5.2 Hz).

Ejemplo 32-3

Diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-piperidin-4-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-piperidin-4-amina (1.37 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[etil-(4-fluorofenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.36 gramos, 3.23 milimoles), como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.78-7.72 (2H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 4.69-3.13 (8H, m), 2.74-1.73 (5H, m), 1.12-1.06 (6H, m), 0.99 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 322 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 32-4

N-[(1S)-1-({4-[etil-(4-fluorofenil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (179 miligramos, rendimiento del 72 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-N-etil-N-(4-fluorofenil)-piperidin-4-amina (200 miligramos, 0.510 milimoles) como un sólido amarillo.

20

25

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.33 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 8.04 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.65-7.26 (3H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 6.84-6.74 (2H, m), 5.14-5.06 (1H, m), 4.82-4.74 (1H, m), 4.32 (1H, brs),

3.64-3.55 (1H, m), 3.24-3.12 (3H, m), 2.78-2.71 (1H, m), 2.28 (1H, brs), 2.03-1.55 (4H, m), 1.11-1.03 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1635, 1510, 1450.

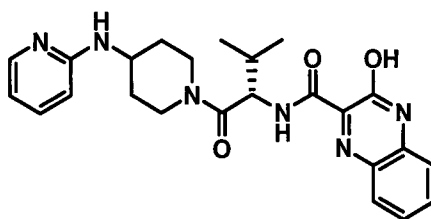
MS (ESI, m/z): 494 ($M+H$)⁺, 516 ($M+Na$)⁺.

5 HRMS (ESI, m/z): 516.2399 (Calculado para $C_{27}H_{32}FN_5NaO_3$: 516.2387).

Análisis calculado para $C_{27}H_{32}FN_5O_3$: C, 65.70; H, 6.53; N, 14.19; F, 3.85. Encontrado: C, 65.34; H, 6.48; N, 14.02; F, 3.79.

Ejemplo 33

10



N-[(1S)-2-metil-1-{{4-(piridin-2-il-amino)-piperidin-1-il}-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 33-1

[(1S)-2-metil-1-{{4-[(piridin-2-il-amino)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil}-carbamato de terbutilo

15

Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1.41 gramos, 6.31 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (53 mililitros) de 2-amino-piridina (500 miligramos, 5.26 milimoles), 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.06 gramos, 5.26 milimoles), y ácido acético (0.301 mililitros, 5.26 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguido por extracción con cloruro de metileno. El extracto se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(piridin-2-il-amino)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (335 miligramos).

20

25

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (3.5 mililitros) a una solución en etanol (7.0 mililitros) del compuesto resultante (335 miligramos), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el triclorhidrato de N-(piperidin-4-il)-2-amino-
 5 piridina.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (347 miligramos, 1.81 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (12 mililitros) del compuesto resultante, N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (262 miligramos, 1.21 milimoles), monohidrato de
 10 1-hidroxi-benzotriazol (196 miligramos, 1.45 milimoles), y N-metil-morfolina (0.797 mililitros, 7.25 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el
 15 [(1S)-2-metil-1-{[4-(piridin-2-il-amino)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-carbamato de terbutilo (316 miligramos, rendimiento del 16 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.09 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 6.60-6.56 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.36-5.34 (1H, m), 4.54-4.45 (2H, m), 4.32-4.18 (1H, m), 3.99-3.91 (2H, m), 3.32-3.21 (1H, m), 2.98-2.86 (1H, m), 2.23-2.08 (2H, m), 1.96-1.89 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.42-1.24 (2H, m), 0.99-0.87 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 33-2

25 N-[(1S)-2-metil-1-{[4-(piridin-2-il-amino)-piperidin-1-il]-carbonil}-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (3.0 mililitros) a una solución en etanol (5.0 mililitros) de [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (316 miligramos, 0.840 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-piridin-2-amina como una sustancia amorfa incolora.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (241 miligramos, 1.26 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (10 mililitros) del compuesto resultante, ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (165 miligramos, 0.840 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (136 miligramos, 1.01 milimoles), y N-metil-morfolina (0.646 mililitros, 5.88 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (248 miligramos, rendimiento del 66 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.11-9.94 (2H, m), 8.12-8.10 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64-7.37 (4H, m), 6.60 (1H, q, J=6.2 Hz), 6.43-6.39 (1H, m), 5.12-4.52 (3H, m), 4.23-4.17 (1H, m), 4.00-

3.94 (1H, m), 3.49-3.32 (1H, m), 3.12-3.00 (1H, m), 2.36-2.17 (3H, m), 1.68-1.44 (2H, m), 1.12-1.08 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1635, 1605, 1520.

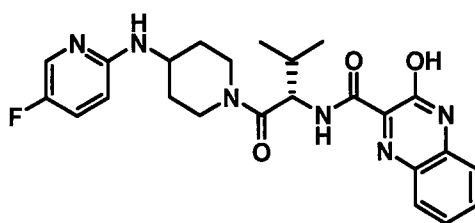
MS (ESI, m/z): 449 ($M+H$)⁺.

5 HRMS (ESI, m/z): 449.2299 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$: 449.2301).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.00; H, 6.39; N, 18.37. Encontrado: C, 63.17; H, 6.48; N, 18.44.

Ejemplo 34

10



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 34-1

4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15

Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (4.78 gramos, 21.4 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (90 mililitros) de 2-amino-5-fluoro-piridina (2.00 gramos, 17.8 milimoles), 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (3.59 gramos, 17.8 milimoles), y ácido acético (1.02 mililitros, 17.8 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 días. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguido por extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el 4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.53 gramos, rendimiento del 48 por ciento) como un sólido blanco.

20

25

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.94 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.18 (1H, td, $J=6.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, $J=6.8$ Hz, 2.8 Hz), 4.22 (1H, d,

J=6.3 Hz), 4.05 (2H, brs), 3.77-3.72 (1H, m), 2.96-2.92 (2H, m), 2.04-2.01 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.38-1.31 (2H, m).

MS (ESI, m/z): 196 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 34-2

5 [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.29 gramos, rendimiento del 97 por ciento)
10 se obtuvo a partir del 4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 3.39 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.95-7.94 (1H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.34-6.32 (1H, m), 5.36-5.34 (1H, m), 4.54-4.46 (2H, m), 4.22 (1H, dd, J=12.8 Hz, 6.2 Hz), 3.99-3.87 (2H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.96-2.84 (1H, m), 2.21-2.07 (2H, m), 1.96-1.90 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.43-1.31 (2H, m), 0.98-0.87 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 295 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 34-3

15 Triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-piridin-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-piridin-2-amina (1.25 gramos, rendimiento del 95 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.29 gramos, 3.27 milimoles)
20 como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.96-7.93 (2H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 4.60-4.35 (2H, m), 4.08-3.90 (2H, m), 3.44-3.25 (1H, m), 3.12-2.94 (1H, m), 2.24-2.09 (3H, m), 1.71-1.48 (2H, m), 1.12 (3H, dd, J=10.2 Hz, 6.8 Hz), 1.03 (3H, dd, J=12.0 Hz, 6.8 Hz).
25

MS (ESI, m/z): 295 (M+H)⁺.

Ejemplo 34-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (173 miligramos, rendimiento del 75 por ciento) se obtuvo a partir del triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-piridin-2-amina (200 miligramos, 0.510 milimoles) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.59 (1H, brs), 10.10 (1H, brs), 8.01-7.95 (2H, m), 7.63-7.39 (3H, m), 7.24-7.17 (1H, m), 6.36 (1H, td, J=7.6 Hz, 2.8 Hz), 5.08 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.68-4.35 (2H, m), 4.23 (1H, d, J=10.6 Hz), 4.01-3.90 (1H, m), 3.47-3.32 (1H, m), 3.08-2.93 (1H, m), 2.36-2.14 (3H, m), 1.52-1.39 (2H, m), 1.12-1.09 (6H, m).

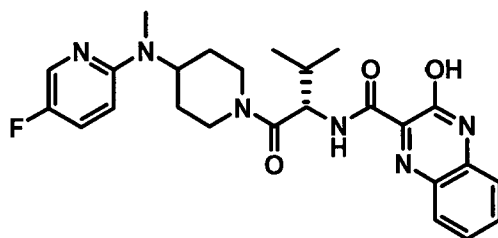
IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1685, 1635, 1525, 1495.

MS (ESI, m/z): 467 (M+H)⁺, 489 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 489.2013 (Calculado para C₂₄H₂₇FN₆NaO₃: 489.2026).

Análisis calculado para C₂₄H₂₇FN₆O₃·0.25H₂O: C, 61.20; H, 5.88; N, 17.84; F, 4.03. Encontrado: C, 61.24; H, 5.68; N, 17.86; F, 4.04.

Ejemplo 35



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 35-1

4-[N-(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de
terbutilo

Se agregó ciano-borohidruro de sodio (685 miligramos, 10.4 milimoles) a una solución en acetonitrilo (52 mililitros) de 4-[(5-
5 fluoro-piridin-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.53
gramos, 5.18 milimoles), formaldehído (1.93 mililitros, 25.9 mili-
moles), y ácido acético (0.297 mililitros, 5.18 milimoles), a 0°C, y la
agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas.
Se agregó ácido acético adicional (1.0 mililitros), y la agitación se
10 llevó a cabo durante la noche. Se agregó etanol (26 mililitros) a la
solución de la reacción, y la agitación se llevó a cabo durante la
noche. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa
saturada de carbonato ácido de sodio, y la capa orgánica se
concentró, seguido por extracción con cloruro de metileno. La capa
orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa
orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante
cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[N-
(5-fluoropiridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo
(332 miligramos, rendimiento del 22 por ciento) como un sólido
blanco.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.25-7.21
(1H, m), 6.43 (1H, dd, $J=7.2$ Hz, 2.4 Hz), 4.65-4.59 (1H, m), 4.24
(2H, brs), 2.86-2.81 (2H, m), 2.81 (3H, s), 1.66-1.60 (4H, m), 1.48
(9H, s).

MS (ESI, m/z): 210 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

20 **Ejemplo 35-2**

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(5-
fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-
25 propil]-carbamato de terbutilo (368 miligramos, rendimiento del 84

por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (332 miligramos, 1.07 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.01 (1H, dd, J=4.4 Hz, 2.4 Hz),
 5 7.26-7.22 (1H, m), 6.45-6.41 (1H, m), 5.37 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.85-4.74 (2H, m), 4.53-4.50 (1H, m), 4.08-4.05 (1H, m), 3.25-3.17 (1H, m), 2.79 (3H, d, J=9.0 Hz), 2.70 (1H, t, J=10.4 Hz), 1.98-1.90 (1H, m), 1.84-1.58 (4H, m), 1.45-1.44 (9H, m), 1.02-0.88 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 309 (M-Boc+H)⁺.

10 **Ejemplo 35-3**

Triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-N-metil-piridin-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-N-metil-piridin-2-amina (370 miligramos, rendimiento del 98 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (368 miligramos, 0.900 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.08-8.03 (2H, m), 7.56-7.53 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.42-4.35 (2H, m), 4.14-4.08 (1H, m),
 15 3.43-3.34 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.95-2.87 (1H, m), 2.27-2.15 (1H, m), 2.06-1.79 (4H, m), 1.17-1.02 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 35-4

20 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-(metil)-amino]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (171 miligramos, rendimiento del 82 por ciento) se obtuvo a partir del triclorhidrato de N-{1-[(2S)-2-amino-3-metil-butanoil]-piperidin-4-il}-5-fluoro-N-metil-piridin-2-amina (181 miligramos, 0.430 milimoles), como un sólido amarillo.

25

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.59 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 8.05-8.01 (2H, m), 7.61-7.45 (3H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 6.48-6.42 (1H, m), 5.17-5.09 (1H, m), 4.89-4.80 (2H, m), 4.44-4.33 (1H, m), 3.37-3.28 (1H, m), 2.86-2.78 (4H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 1.92-1.63 (4H, m), 1.12 (6H, dd, $J=16.2$ Hz, 5.3 Hz).

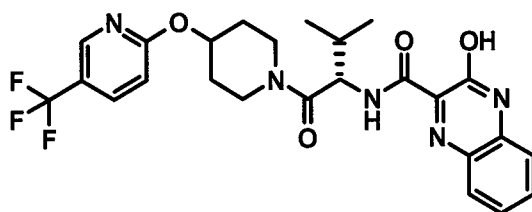
IR (KBr) cm^{-1} : 3460, 2960, 1685, 1640, 1490.

MS (ESI, m/z): 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 503.2200 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{NaO}_3$: 503.2183).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$: C, 62.49; H, 6.08; N, 17.49; F, 3.95. Encontrado: C, 62.10; H, 6.25; N, 17.19; F, 4.00.

Ejemplo 36



3-hidroxi-N-((1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 36-1

4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-1, el 4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.26 gramos, rendimiento del 61 por ciento) se obtuvo a partir de 5-trifluoro-metil-2-piridinol (1.00 gramos, 5.95 milimoles) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.41 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz), 6.79 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.32-5.26 (1H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.33-3.26 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.48 (9H, s).

Ejemplo 36-2

{{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el {(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-
 5 carbamato de terbutilo (1.57 gramos, rendimiento del 97 por ciento) se obtuvo a partir del 4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.26 gramos, 3.64 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.41 (1H, s), 7.78 (1H, dd, J=9.0
 10 Hz, 2.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.39-5.30 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J=9.0 Hz, 5.6 Hz), 4.01-3.44 (4H, m), 2.12-1.74 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (ESI, m/z): 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 36-3

diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (1.51 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se
 15 obtuvo a partir del {(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.57 gramos, 3.52 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.44 (5 horas, brs), 7.90 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 5.46 (1H, brs), 4.54 (1H, brs), 4.13-3.48 (4H, m),
 20 2.31-1.89 (5H, m), 1.28-1.14 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 36-4

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del
 25 título deseado (214 miligramos, rendimiento del 87 por ciento) se

obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (200 miligramos, 0.480 milimoles) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.12 (1H, brs), 10.12 (1H, brs),
5 8.44-8.42 (1H, m), 8.04-8.01 (1H, m), 7.81-7.37 (4H, m), 6.82 (1H, t, J=9.2 Hz), 5.45-5.39 (1H, m), 5.11-5.08 (1H, m), 4.08-3.57 (4H, m), 2.34-1.89 (5H, m), 1.11 (6H, d, J=7.0 Hz).

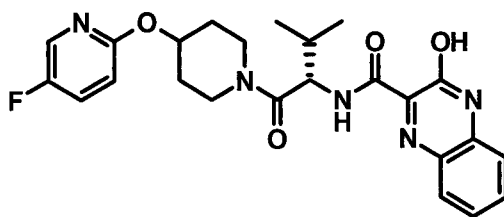
IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1615, 1525, 1325.

MS (ESI, m/z): 518 (M+H)⁺.

10 HRMS (ESI, m/z): 518.1993 (Calculado para C₂₅H₂₇F₃N₅O₄: 518.2015).

Análisis calculado para C₂₅H₂₆F₃N₅O₄: C, 58.02; H, 5.06; N, 13.53; F, 11.01. Encontrado: C, 57.80; H, 5.00; N, 13.51; F, 11.01.

Ejemplo 37



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15

Ejemplo 37-1

4-{(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

20

De una manera análoga al Ejemplo 29-1, el 4-{(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.46 gramos, rendimiento del 48 por ciento) se obtuvo a partir de la 5-fluoro-2-hidroxi-piridina (1.00 gramos, 8.84 milimoles) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.95 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.35-7.30 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J=9.2 Hz, 3.6 Hz), 5.16-5.10 (1H, m), 3.80-3.74 (2H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 1.99-1.94 (2H, m), 1.74-1.66 (2H, m), 1.47 (9H, s).

25

MS (ESI, m/z): 241 (M-tBu+H)⁺.

Ejemplo 37-2

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.92 gramos, rendimiento del 99 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.46 gramos, 4.93 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.97-7.95 (1H, m), 7.34 (1H, ddd, J=9.0 Hz, 7.4 Hz, 3.1 Hz), 6.69 (1H, ddd, J=9.0 Hz, 3.1 Hz, 2.0 Hz), 5.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 5.24-5.19 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J=8.6 Hz, 5.6 Hz), 3.98-3.42 (4H, m), 2.09-1.71 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 37-3

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.93 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.92 gramos, 4.85 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.42 (4H, brs), 7.99 (1H, brs), 7.46 (1H, brs), 7.24 (1H, brs), 5.33 (1H, brs), 4.48 (1H, brs), 4.09-3.41 (4H, m), 2.26-1.83 (5H, m), 1.18-1.10 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 37-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (200 miligramos, rendimiento del 79 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.540 milimoles) como un sólido amarillo.

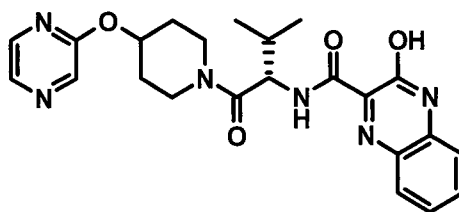
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.32 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 8.02-7.96 (2H, m), 7.62-7.32 (4H, m), 6.71 (1H, td, $J=9.2$ Hz, 3.6 Hz), 5.29-5.24 (1H, m), 5.11-5.08 (1H, m), 4.04-3.59 (4H, m), 2.33-1.85 (5H, m), 1.11 (6H, d, $J=6.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1640, 1530, 1480.

MS (ESI, m/z): 468 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 468.2042 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$: 468.2047).

Ejemplo 38



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 38-1

4-[pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (3.73 gramos, 18.0 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N-dimetilformamida (10 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (533 miligramos, 14.0 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además de agregó cloropirazina (1.15 gramos, 10.0 milimoles) a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo durante 1.5 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con agua y una solución salina,

y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de
 5 terbutilo (2.79 gramos, rendimiento del 100 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.20 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 1.2 Hz), 5.24-5.18 (1H, m), 3.82-3.76 (2H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 2.02-1.97 (2H, m), 1.79-1.70 (2H, m),
 10 1.48 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 224 (M-tBu+H) $^+$.

Ejemplo 38-2

Diclorhidrato de 2-[(piperidin-4-il)-oxi]-pirazina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mililitros) a una solución en etanol (20 mililitros) de 4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.79 gramos, 10.0 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de 2-[(piperidin-4-il)-oxi]-pirazina (2.50 gramos, rendimiento del 99 por
 15 ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.27-8.17 (3H, m), 5.39 (1H, brs), 3.48-3.23 (4H, m), 2.24 (2H, s), 2.12 (2H, s).

MS (ESI, m/z): 180 (M+H) $^+$.

Ejemplo 38-3

[(1S)-2-metil-1-({4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-
 20 carbamato de terbutilo

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (1.44 gramos, 7.50 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (50 mililitros) de diclorhidrato de 2-[(piperidin-4-il)-oxi]-pirazina (1.26 gramos, 5.00 milimoles), N-(terbutoxi-carbonil)-L-
 25 valina (1.09 gramos, 5.00 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-

benzotriazol (811 miligramos, 6.00 milimoles), y N-metil-morfolina (3.30 mililitros, 30.0 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (1.82 gramos, rendimiento del 96 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.22 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.07-8.05 (1H, m), 5.36-5.26 (2H, m), 4.53-4.49 (1H, m), 3.98-3.49 (4H, m), 2.11-1.77 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 379 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 38-4

Diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (1.85 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (1.82 gramos, 4.81 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8.30 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.22-8.17 (6H, m), 5.32-5.22 (1H, m), 4.31-4.28 (1H, m), 4.11-3.75 (2H, m), 3.56-3.20 (2H, m), 2.11-1.97 (3H, m), 1.78-1.57 (2H, m), 1.00-0.92 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 279 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 38-5

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (232 miligramos, rendimiento del 91 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (200 miligramos, 0.570 milimoles) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.37 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 8.25-8.21 (1H, m), 8.15-8.13 (1H, m), 8.09-8.00 (2H, m), 7.63-7.26 (3H, m), 5.38-5.30 (1H, m), 5.12-5.07 (1H, m), 4.09-3.58 (4H, m), 2.36-1.85 (5H, m), 1.11 (6H, d, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1685, 1640, 1525, 1410.

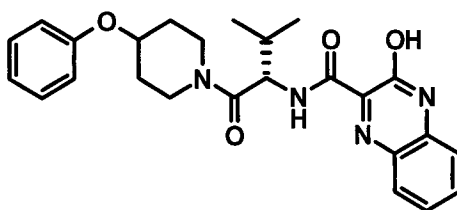
MS (ESI, m/z): 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 473.1929 (Calculado para C₂₃H₂₆N₆NaO₄: 473.1913).

Análisis calculado para C₂₃H₂₆N₆O₄: C, 61.32; H, 5.82; N, 18.66. Encontrado: C, 61.23; H, 5.83; N, 18.60.

Ejemplo 39

15



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-fenoxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

20

Ejemplo 39-1

Clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-fenoxi-piperidin-1-il)-butan-2-amina

25

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-

il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), fenol (344 miligramos, 3.33 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La
5 solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo
10 resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el N-{(1S)-2-metil-1-[(4-fenoxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.04 gramos) como un aceite incoloro. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.8 mililitros) a una solución en etanol (5.6 mililitros) del compuesto resultante (1.04 gramos), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-fenoxi-piperidin-1-il)-butan-2-amina (880 miligramos, rendimiento del 84 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.30-7.25 (2H, m), 6.98-6.92 (3H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.02-3.46 (4H, m), 2.24-1.70 (5H, m), 1.11 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=7.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 277 (M+H)⁺.

Ejemplo 39-2

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-fenoxi-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-
20 quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (174 miligramos, rendimiento del 61 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-fenoxi-piperidin-1-il)-butan-2-amina (200 miligramos, 0.640 milimoles) como
25 un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.69 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 8.00-7.97 (1H, m), 7.61-7.26 (5H, m), 7.00-6.92 (3H, m), 5.11-5.06 (1H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 4.00-3.71 (4H, m), 2.35-1.88 (5H, m), 1.14-1.10 (6H, m).

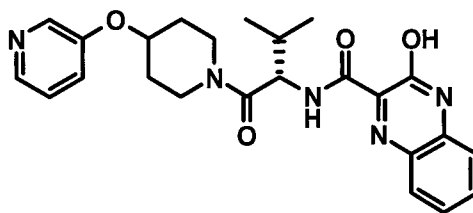
5 IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1530, 1455.

MS (ESI, m/z): 448 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 471.2004 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 471.2008).

10 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 66.28; H, 6.34; N, 12.37. Encontrado: C, 66.34; H, 6.32; N, 12.32.

Ejemplo 40



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 40-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

15 Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), 3-hidroxi-piridina (348 miligramos, 3.66 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y solución salina. La capa orgánica
20
25 resultante se extrajo con ácido clorhídrico 1N, y se agregó una

solución acuosa de hidróxido de sodio 1N a la capa acuosa para hacerla alcalina. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-
 5 [(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (767 miligramos, rendimiento del 61 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.33 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 7.26-7.22 (2H, m), 5.34-5.30 (1H, m), 4.61 (1H, brs), 4.49 (1H, brs),
 10 3.83-3.47 (4H, m), 2.05-1.82 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.3$ Hz).

MS (ESI, m/z): 378 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 40-2

Diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.0 mililitros) a una solución en etanol (4.0 mililitros) de [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (767 miligramos, 2.03 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se
 15 concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (786 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.71-8.70 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.35-8.33 (1H, m), 8.05 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.6 Hz), 5.06-
 20 4.95 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 4.14-3.45 (4H, m), 2.25-1.77 (5H, m), 1.12 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 278 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 40-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida
 25

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (148 miligramos, rendimiento del 58 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (200 miligramos, 0.570 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.37-8.34 (1H, m), 8.26-8.25 (1H, m), 8.04-8.01 (1H, m), 7.65-7.24 (5H, m), 5.10-5.06 (1H, m), 4.67 (1H, brs), 4.03-3.68 (4H, m), 2.33-1.88 (5H, m), 1.13-1.10 (6H, m).

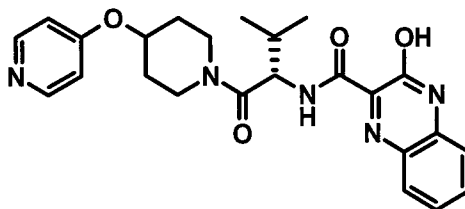
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1630, 1525, 1475.

MS (ESI, m/z): 472 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 472.1971 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 472.1961).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.49; H, 6.11; N, 15.43. Encontrado:: C, 63.41; H, 5.90; N, 15.39.

Ejemplo 41



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 41-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (940 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 4-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (580 miligramos, 2.30 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (500 miligramos, 2.30 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.44 (2H, dd, $J=6.3$ Hz, 1.5 Hz),

6.81 (2H, dd, J=6.3 Hz, 1.5 Hz), 5.33 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.72-4.40 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J=8.3 Hz, 6.1 Hz), 3.88-3.50 (4H, m), 2.15-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.8 Hz).

5 IR (ATR) cm^{-1} : 2965, 1700, 1635, 1590, 1500, 1440, 1365, 1280.

MS (ESI, m/z): 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 41-2

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
10 carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

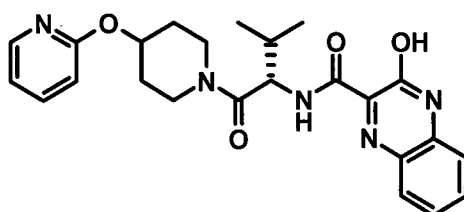
De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina se obtuvo a partir de la N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (500 miligramos, 2.30 milimoles), y a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (940 miligramos, 2.49 milimoles) como una sustancia amorfa. El compuesto resultante (150 miligramos, 0.430 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (81.0 miligramos, 0.430 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (104 miligramos, rendimiento del 63 por ciento) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ : 10.16 (1H, s), 8.47 (2H, dt, J=4.6 Hz, 1.2 Hz), 7.98 (1H, dd, J=7.3 Hz, 6.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J=7.5 Hz, 7.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.08 (1H, t, J=7.3 Hz), 4.78-4.68 (1H, m), 4.08-3.99 (1H, m), 3.97-3.63 (3H, m), 2.40-1.86 (5H, m), 1.13 (3H, d, J=6.8 Hz),
20 1.10 (3H, d, J=6.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1685, 1630, 1590, 1525, 1495, 1470, 1450, 1275.

MS (ESI, m/z): 450 (M+H)⁺.

25 Análisis calculado para C₂₄H₂₇N₅O₃·0.25H₂O: C, 63.49; H, 6.11; N, 15.43. Encontrado: C, 63.10; H, 6.13; N, 15.34.

Ejemplo 42

5

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 42-1

10 [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (948 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (580 miligramos, 2.30 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (500 miligramos, 2.30 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ: 8.14-8.11 (1H, m), 7.57 (1H, dt, J=7.1 Hz, 2.0 Hz), 6.86 (1H, dd, J=6.8 Hz, 6.1 Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.37 (1H, d, J=9.1 Hz), 5.34-5.28 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J=8.5 Hz, 5.9 Hz), 3.98-3.73 (2H, m), 3.62-3.42 (2H, m), 2.10-1.73 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

15

IR (ATR) cm⁻¹: 2965, 1700, 1635, 1595, 1470, 1430, 1365, 1305.

MS (ESI, m/z): 378 (M+H)⁺.

Ejemplo 42-2

20 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(piperidin-4-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (734 miligramos, rendimiento del 91 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-

25

carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (948 miligramos, 2.21 milimoles) como una sustancia amorfa. El compuesto resultante (150 miligramos, 0.430 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (81.0 miligramos, 0.430 milimoles), para
 5 proporcionar el compuesto del título deseado (71.0 miligramos, rendimiento del 43 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 400 MHz) δ : 12.77 y 10.14 (1H, brs), 8.14 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.66-7.50 (3H, m), 7.37 (1H, brs), 6.86 (1H, dd, $J=11.7$ Hz, 4.9 Hz), 6.73 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 5.40-
 10 5.32 (1H, m), 5.09 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 4.10-3.91 (2H, m), 3.82-3.62 (2H, m), 2.39-2.17 (1H, m), 2.12-1.98 (2H, m), 1.95-1.83 (2H, m), 1.11 (6H, d, $J=6.6$ Hz).

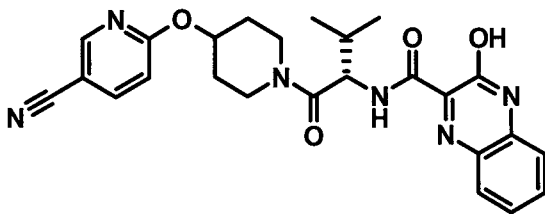
IR (ATR) cm^{-1} : 1685, 1630, 1525, 1470, 1430, 1270, 1250, 1215.

MS (ESI, m/z): 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 62.26; H, 6.20, N, 15.13. Encontrado: C, 61.95; H, 5.86; N, 15.15.

Ejemplo 43

15



N-[(1S)-1-({4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 43-1

20

4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

25

El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.49 gramos, 12.0 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (419 miligramos, 11.0 milimoles), a 0°C , y la agitación se llevó a cabo a
 temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, a 0°C , se agregó

6-cloro-piridin-3-carbonitrilo (1.43 gramos, 10.0 milimoles), y la agitación se llevó a cabo durante 1.25 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.71 gramos, rendimiento del 89 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.45 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 0.8 Hz), 7.78 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz), 6.79 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 0.8 Hz), 5.32-5.26 (1H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.32-3.25 (2H, m), 2.01-1.96 (2H, m), 1.77-1.69 (2H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 204 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43-2

[(1S)-1-({4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (8.9 mililitros) a una solución en etanol (17.8 mililitros) de 4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.71 gramos, 8.93 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de 6-(piperidin-4-il)-oxi-piridin-3-carbonitrilo (2.34 gramos) como un sólido blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (2.57 gramos, 13.4 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (90 mililitros) del compuesto resultante (2.34 gramos), N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.94 gramos, 8.93 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (1.45 gramos, 10.7 milimoles), y N-metil-morfolina (4.91 mililitros, 44.7 milimoles), a temperatura

ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.50 gramos, rendimiento del 97 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.46-8.45 (1H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.42-5.30 (2H, m), 4.52-4.48 (1H, m), 4.03-3.43 (4H, m), 2.11-1.76 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (ESI, m/z): 302 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43-3

Diclorhidrato de 6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-nicotinonitrilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de 6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-nicotinonitrilo (3.28 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-(5-ciano-piridin-2-il)-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.50 gramos, 8.70 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.00-7.97 (1H, m), 6.94 (1H, dd, $J=12.0$ Hz, 8.4 Hz), 5.48-5.39 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 4.12-3.41 (4H, m), 2.24-1.74 (5H, m), 1.11 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-ciano-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (182 miligramos, rendimiento del 72 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de 6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-
 5 nicotinonitrilo (200 miligramos, 0.530 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.00 (1H, brs), 10.11 (1H, brs), 8.47 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 2.4 Hz), 8.04-8.02 (1H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.63 (1H, brs), 7.44-7.22 (2H, m), 6.82 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 5.45-
 10 5.39 (1H, m), 5.08 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.11-3.53 (4H, m), 2.35-1.85 (5H, m), 1.10 (5 horas, d, $J=6.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 2225, 1685, 1630, 1480.

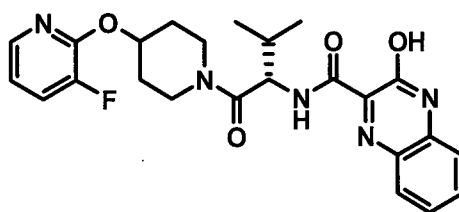
MS (ESI, m/z): 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 497 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 497.1920 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{NaO}_4$: 497.1913).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 62.68; H, 5.58; N, 17.54. Encontrado: C, 62.76; H, 5.47; N, 17.48.

Ejemplo 44

15



N-[(1S)-1-({4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 44-1

20

4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

25

El 4-(metan-sulfoniloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.96 gramos, 10.6 milimoles), y carbonato de potasio (2.69 gramos, 19.5 milimoles), se agregaron a una solución en N,N-dimetil-formamida (45 mililitros) de 3-fluoro-2-hidroxi-piridina (1.00 gramos, 8.84 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a

cabo a 75°C durante la noche. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua a los residuos resultantes de la concentración, seguido por extracción con cloruro de metileno. Después de que la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el residuo resultante de la concentración se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.63 gramos, rendimiento del 62 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.88 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.33-7.29 (1H, m), 6.84-6.81 (1H, m), 5.32-5.27 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.33-3.28 (2H, m), 2.02-1.98 (2H, m), 1.82-1.75 (2H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 241 (M-tBu+H)⁺.

Ejemplo 44-2

[(1S)-1-({4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.7 mililitros) a una solución en etanol (5.4 mililitros) de 4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (800 miligramos, 2.70 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de 3-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-piridina (633 miligramos) como un sólido blanco.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (776 miligramos, 4.05 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (27 mililitros) del compuesto resultante (633 miligramos), N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (586 miligramos, 2.70 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (438 miligramos, 3.24 milimoles), y N-metil-morfolina (1.48 mililitros, 13.5 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la

reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, rendimiento del 94 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.90-7.88 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 6.87-6.84 (1H, m), 5.42-5.34 (2H, m), 4.53-4.50 (1H, m), 3.98-3.46 (4H, m), 2.11-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=5.5 Hz), 0.90 (3H, dd, J=5.5 Hz, 2.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 295 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 44-3

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (975 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 2.53 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7.92 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.53-7.48 (1H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 5.45-5.39 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=5.2 Hz), 4.08-3.45 (4H, m), 2.24-2.01 (3H, m), 1.95-1.77 (2H, m), 1.12 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.03 (3H, d, J=7.0 Hz).

MS (ESI, m/z): 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 44-4

N-[(1S)-1-({4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (189 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.540 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.20 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 8.02 (1H, brs), 7.92-7.89 (1H, m), 7.62-7.26 (4H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 5.44 (1H, brs), 5.13-5.09 (1H, m), 4.07-3.65 (4H, m), 2.37-1.90 (5H, m), 1.11 (6H, d, $J=6.3$ Hz).

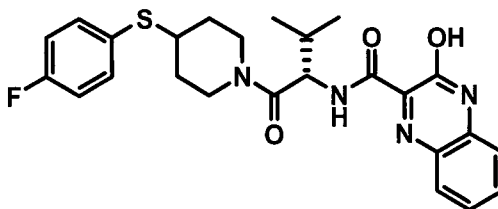
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1635, 1530, 1460.

MS (ESI, m/z): 490 ($M+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 490.1852 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 490.1867).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$: C, 61.66; H, 5.61; N, 14.98; F, 4.06. Encontrado: C, 61.54; H, 5.51; N, 14.95; F, 4.03.

Ejemplo 45



N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 45-1

[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (947 miligramos, 4.94 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (41 mililitros) de clorhidrato de 4-[(4-fluoro-fenil)-sulfanil]-piperidina (1.02 gramos, 4.12 milimoles), N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (894 miligramos, 4.12 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (612 miligramos, 4.53 milimoles), y N-metil-

morfolina (1.36 mililitros, 12.4 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia
 5 con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-
 10 piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.64 gramos, rendimiento del 97 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.43 (2H, dd, $J=8.6$ Hz, 5.6 Hz), 7.02 (2H, td, $J=8.6$ Hz, 2.4 Hz), 5.31 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 4.46-4.27 (2H, m), 3.96-3.85 (1H, m), 3.25-3.12 (2H, m), 3.03-2.87 (1H, m), 2.03-1.84 (3H, m), 1.57-1.46 (2H, m), 1.43 (9H, d, $J=6.0$ Hz), 0.94 (3H, dd, $J=8.4$ Hz, 6.8 Hz), 0.86 (3H, dd, $J=6.8$ Hz, 4.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 312 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 45-2

N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15 De una manera análoga al Ejemplo 2-2, se obtuvo el compuesto del título deseado (213 miligramos, rendimiento del 73 por ciento) a partir del [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (248 miligramos, 0.600 milimoles) como un sólido amarillo.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.78-12.45 (1H, m), 10.13 (1H, brs), 8.04-7.98 (1H, m), 7.62-6.98 (7H, m), 5.08-5.01 (1H, m), 4.48-4.16 (2H, m), 3.43-3.00 (3H, m), 2.29-1.55 (5H, m), 1.12-1.05 (6H, m).

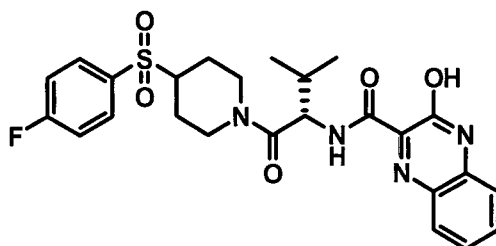
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1635, 1525, 1490.

25 MS (ESI, m/z): 505 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 505.1675 (Calculado para $C_{25}H_{27}FN_4NaO_3S$: 505.1686).

Análisis calculado para $C_{25}H_{27}FN_4O_3S$: C, 62.22; H, 5.64; N, 11.61; F, 3.94; S, 6.64. Encontrado: C, 62.03; H, 5.36; N, 11.59; F, 4.24; S, 6.82.

Ejemplo 46



N-[(1S)-1-({4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-metilpropil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 46-1

[(1S)-1-({4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-metilpropil]-carbamato de terbutilo

se agregó ácido m-cloro-perbenzoico (504 miligramos, 1.90 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (6.3 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-metilpropil]-carbamato de terbutilo (260 miligramos, 0.630 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó ácido m-cloro-perbenzoico adicional (504 miligramos, 1.90 milimoles) a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]piperidin-1-yl}carbonyl)-2-metil-

propil]-carbamato de terbutilo (282 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.92-7.86 (2H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.79-4.66 (1H, m), 4.43-4.35 (1H, m), 4.17-4.08 (1H, m), 3.16-2.98 (2H, m), 2.65-2.51 (1H, m), 2.10-1.57 (5H, m), 1.41 (9H, s), 0.94-0.85 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 343 (M-Boc+H) $^+$.

Ejemplo 46-2

N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfonil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el compuesto del título deseado (221 miligramos, rendimiento del 68 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfonil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (280 miligramos, 0.630 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.36 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 8.08-7.21 (8H, m), 5.07-4.74 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 3.29-3.10 (2H, m), 2.77-2.63 (1H, m), 2.31-2.05 (3H, m), 1.86-1.57 (2H, m), 1.10-1.03 (6H, m).

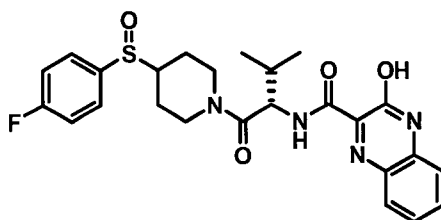
IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 2965, 1690, 1645, 1530.

MS (ESI, m/z): 537 (M+Na) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 537.1587 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{NaO}_5\text{S}$: 537.1584).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 58.35; H, 5.29; N, 10.89; F, 3.69; S, 6.23. Encontrado:: C, 58.09; H, 5.26; N, 10.82; F, 3.72; S, 6.28.

Ejemplo 47



N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfinil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 47-1

5 [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfinil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido m-cloro-perbenzoico (268 miligramos, 1.01 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (10 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (415 miligramos, 1.01 milimoles), a 10 0°C, y la agitación se llevó a cabo a 0°C durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N a la solución de la reacción, seguido por extracción con cloruro de metileno. Después de que el extracto se lavó con solución salina, la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfinil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (379 miligramos, rendimiento del 88 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.62-7.58 (2H, m), 7.26-7.22 (2H, m), 5.30-5.24 (1H, m), 4.75-4.62 (1H, m), 4.44-4.38 (1H, m), 4.15-4.04 (1H, m), 3.15-3.00 (1H, m), 2.82-2.56 (2H, m), 1.93-1.54 (5H, m), 1.44-1.41 (9H, m), 0.96-0.84 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 328 (M-Boc+H) $^+$.

Ejemplo 47-2

20 N-[(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfinil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el compuesto del título deseado (203 miligramos, rendimiento del 46 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(4-fluoro-fenil)-sulfinil]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (377 miligramos, 0.880 mili-

25

moles) como un sólido amarillo.

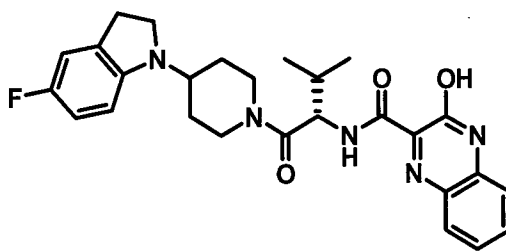
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.95 (1H, brs), 8.05-8.00 (1H, m), 7.64-7.20 (7H, m), 5.06-4.98 (1H, m), 4.85-4.69 (1H, m), 4.40-4.35 (1H, m), 3.72 (1H, t, $J=3.6$ Hz), 3.32-3.12 (1H, m), 2.81-2.67 (2H, m), 2.42-1.55 (5H, m), 1.10-1.02 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1530, 1450.

MS (ESI, m/z): 521 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 521.1623 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{NaO}_4\text{S}$: 521.1635).

10 Ejemplo 48



N-[(1S)-1-[[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-carbonil]-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 48-1

4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15 Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (1.79 gramos, 8.04 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (33.5 mililitros) de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol (919 miligramos, 6.70 milimoles), 4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.35 gramos, 6.70 milimoles), y ácido acético (0.384 mililitros, 6.70 milimoles), a 0°C , y la agitación
20 se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de la reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, seguido por extracción con cloruro de metileno. El extracto se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para
25 proporcionar el 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-

carboxilato de terbutilo (1.68 gramos, rendimiento del 78 por ciento).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.80 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz), 6.76-6.71 (1H, m), 6.29 (1H, dd, J=8.6 Hz, 4.3 Hz), 4.25 (2H, brs), 3.47-3.39 (1H, m), 3.33 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.92 (2H, t, J=8.2 Hz), 2.80-2.73 (2H, m), 1.77 (2H, d, J=12.5 Hz), 1.55-1.48 (2H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 220 (M-tBu+H)⁺.

Ejemplo 48-2

N-[(1S)-1-{[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el N-[(1S)-1-{[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.05 gramos, rendimiento del 93 por ciento) se obtuvo a partir del 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.68 gramos, 5.24 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.81 (1H, dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.78-6.71 (1H, m), 6.33-6.28 (1H, m), 5.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.80-4.75 (1H, m), 4.52-4.48 (1H, m), 4.13-4.07 (1H, m), 3.58-3.50 (1H, m), 3.31 (2H, dd, J=16.8 Hz, 8.4 Hz), 3.19-3.09 (1H, m), 2.94-2.90 (2H, m), 2.68-2.60 (1H, m), 1.96-1.82 (3H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, dd, J=9.2 Hz, 6.8 Hz), 0.89 (3H, dd, J=9.6 Hz, 6.8 Hz).

MS (ESI, m/z): 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 48-3

Diclorhidrato de (2S)-1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.96 gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-

piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.05 gramos, 4.89 milimoles) como una sustancia amorfa color rojo pálido.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.71-7.67 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 4.40-4.05 (5H, m), 3.36 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.31-3.24 (1H, m), 2.81 (1H, t, $J=12.8$ Hz), 2.25-1.65 (5H, m), 1.14-1.00 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 320 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 48-4

N-[(1S)-1-{[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (171 miligramos, rendimiento del 68 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.510 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.45 (1H, brs), 10.18 (1H, brs), 8.04-8.01 (1H, m), 7.64-7.39 (3H, m), 6.83-6.72 (2H, m), 6.35-6.30 (1H, m), 5.17-5.07 (1H, m), 4.90-4.86 (1H, m), 4.38 (1H, brs), 3.62-3.56 (1H, m), 3.38-3.21 (3H, m), 2.95 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 2.90 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 2.74 (1H, t, $J=10.0$ Hz), 2.36-2.28 (1H, m), 2.03-1.60 (4H, m), 1.16-1.09 (6H, m).

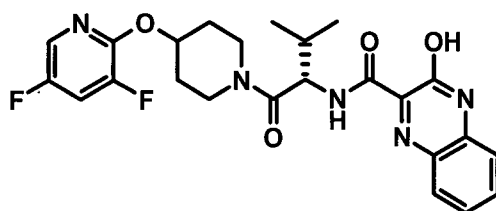
IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1490, 1475.

MS (ESI, m/z): 492 ($M+H$) $^+$, 514 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 492.2422 (Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_3$: 492.2411).

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3$: C, 65.97; H, 6.15; N, 14.25; F, 3.86. Encontrado:: C, 65.74; H, 5.92; N, 14.07; F, 3.77.

Ejemplo 49



- 5 N-[(1S)-1-({4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 49-1

4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo y
4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

- 10 El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.38 gramos, 6.63 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N-dimetil-formamida (5.5 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (232 miligramos, 6.08 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, a 0°C, se agregó 2,3,5-trifluoro-piridina (750 miligramos, 5.52 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el
- 15 residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (654 miligramos, rendimiento del 38 por ciento) como un aceite incoloro, y el 4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, rendimiento
- 20 del 58 por ciento) como un aceite incoloro.

4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.80 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.22-7.17 (1H, m), 5.26-5.20 (1H, m), 3.81-3.75 (2H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.81-1.73 (2H, m), 1.47 (9H, s).

- 25 MS (ESI, m/z): 215 (M-Boc+H)⁺.

4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.63 (1H, t, $J=2.4$ Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.73-3.67 (2H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 1.97-1.90 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.47 (9H, s).

5 MS (ESI, m/z): 215 ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49-2

[(1S)-1-({4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(3,5-
10 difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo (803 miligramos, rendimiento del 86 por
ciento) se obtuvo a partir del 4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-
piperidin-1-carboxilato de terbutilo (654 miligramos, 2.08 milimoles)
como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.80 (1H, t, $J=3.2$ Hz), 7.24-7.19 (1H, m), 5.37-5.28 (2H, m), 4.53-4.48 (1H, m), 3.97-3.45 (4H, m), 2.10-1.78 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98-0.88 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49-3

15 diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de
(2S)-1-{4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-
oxobutan-2-amina (673 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) se
obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-
20 1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (803 miligramos,
1.94 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.57-7.51 (1H, m), 5.42-5.34 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 4.08-3.45 (4H, m), 2.25-1.75 (5H, m), 1.11 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

25 MS (ESI, m/z): 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49-4

N-[(1S)-1-({4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del
5 título deseado (148 miligramos, rendimiento del 59 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(3,5-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.520 milimoles) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.58 (1H, brs), 10.16 (1H, brs),
10 8.00 (1H, brs), 7.81 (1H, dd, J=7.0 Hz, 2.0 Hz), 7.62-7.19 (4H, m), 5.40-5.33 (1H, m), 5.11-5.08 (1H, m), 4.04-3.66 (4H, m), 2.35-1.88 (5H, m), 1.14-1.10 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1640, 1470, 1440.

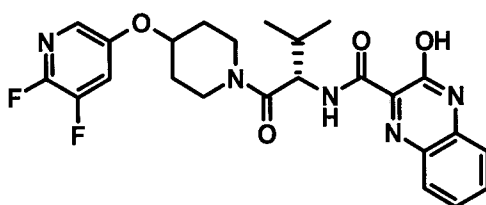
MS (ESI, m/z): 486 (M+H)⁺, 508 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 486.1979 (Calculado para C₂₄H₂₆F₂N₅O₄: 486.1953).

Análisis calculado para C₂₄H₂₅F₂N₅O₄: C, 59.38; H, 5.19; N, 14.43; F, 7.83. Encontrado: C, 59.56; H, 5.15; N, 14.41; F, 8.09.

Ejemplo 50

15



20 N-[(1S)-1-({4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 50-1

[(1S)-1-({4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

25 De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-

carbamato de terbutilo (1.13 gramos, rendimiento del 89 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (893 miligramos, 2.84 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.66-7.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, $J=8.0$ Hz, 2.8 Hz), 5.33-5.29 (1H, m), 4.63-4.46 (2H, m), 3.90-3.48 (4H, m), 2.06-1.82 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 314 (M-Boc+H) $^+$.

10 **Ejemplo 50-2**

diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (968 miligramos, rendimiento del 92 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.13 gramos, 2.73 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

15 ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.65-7.59 (2H, m), 4.82-4.74 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 4.04-3.59 (3H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 2.24-2.16 (1H, m), 2.12-1.99 (2H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J=5.6$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=5.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 314 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50-3

20 N-[(1S)-1-({4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (196 miligramos, rendimiento del 78 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(2,3-difluoro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 25 0.520 milimoles) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.55 (1H, brs), 10.17 (1H, brs), 8.00 (1H, dd, $J=12.6$ Hz, 6.6 Hz), 7.66-7.39 (4H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 5.07 (1H, q, $J=5.7$ Hz), 4.67-4.60 (1H, m), 4.12-3.63 (4H, m), 2.36-1.93 (5H, m), 1.15-1.09 (6H, m).

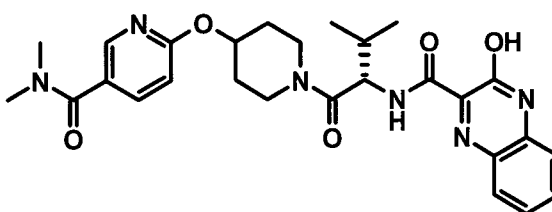
5 IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1630, 1525, 1460.

MS (ESI, m/z): 486 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 508 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 486.1944 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$: 486.1953).

10 Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$: C, 59.38; H, 5.19; N, 14.43; F, 7.83. Encontrado: C, 59.29; H, 5.11; N, 14.42; F, 7.58.

Ejemplo 51



N-((1S)-1-[(4-{[5-(Dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 51-1

6-cloro-N,N-dimetil-nicotinamida

15 Una solución en tetrahidrofurano (14.2 mililitros, 28.4 milimoles) de N,N-dimetil-amina 2M se agregó a una solución en cloruro de metileno (17 mililitros) de cloruro de 6-cloro-nicotinilo (1.00 gramos, 5.68 milimoles), a 0°C , y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con agua y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 6-cloro-N,N-dimetil-nicotinamida (1.02 gramos,

20

25

rendimiento del 97 por ciento) como un aceite color rojo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz, 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.13 (3H, s), 3.03 (3H, s).

5 MS (ESI, m/z): 185 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 51-2

4- $\{[5-(\text{dimetil-carbamoyl})\text{-piridin-2-il}]\text{-oxi}\}$ -piperidin-1-carboxilato de terbutilo

10 El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.38 gramos, 6.63 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N -dimetil-formamida (3.0 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (232 miligramos, 6.08 milimoles), a 0°C , y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, a 0°C , se agregó una solución en N,N -dimetil-formamida (2.5 mililitros) de 6-cloro- N,N -dimetil-nicotinamida (1.02 gramos, 5.52 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó

15 agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4- $\{[5-(\text{dimetil-carbamoyl})\text{-piridin-2-il}]\text{-oxi}\}$ -piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.63 gramos, rendimiento del 84 por ciento) como un aceite incoloro.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.26-8.25 (1H, m), 7.70-7.67 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 5.29-5.22 (1H, m), 3.80-3.76 (2H, m), 3.32-3.26 (2H, m), 3.13-3.03 (6H, m), 2.01-1.96 (2H, m), 1.74-1.60 (2H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 350 ($M+H$) $^+$.

25

Ejemplo 51-3

{{(1S)-1-[(4-{[5-(dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el {(1S)-1-[(4-{[5-(dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.57 gramos, rendimiento del 78 por
5 ciento) se obtuvo a partir del 4-{[5-(dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.56 gramos, 4.46 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.25-8.25 (1H, m), 7.71-7.68 (1H,
10 m), 6.74 (1H, d, J=6.6 Hz), 5.38-5.32 (2H, m), 4.53-4.50 (1H, m), 3.99-3.44 (4H, m), 3.09 (6H, brs), 2.09-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=5.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=5.2 Hz).

MS (ESI, m/z): 349 (M-Boc+H)⁺.

Ejemplo 51-4

Diclorhidrato de N,N-dimetil-6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-nicotinamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de N,N-dimetil-6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-nicotinamida (1.61
gramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del {(1S)-1-[(4-{[5-(dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.57 gramos, 3.50 milimoles)
15 como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.39 (1H, t, J=3.2 Hz), 8.08 (1H, dq, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.22 (1H, t, J=8.8 Hz), 5.42-5.32 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.13-3.44 (4H, m), 3.09 (6H, d, J=10.9 Hz), 2.25-
20 1.81 (5H, m), 1.12 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.03 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 51-5

N-{{(1S)-1-[(4-{[5-(Dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

25 De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del

título deseado (157 miligramos, rendimiento del 64 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de N,N-dimetil-6-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-nicotinamida (200 miligramos, 0.470 milimoles) como un sólido amarillo.

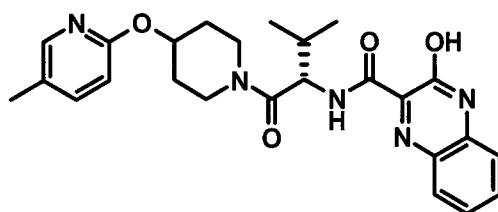
5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.73 (1H, brs), 10.19 (1H, brs), 8.27 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.74-7.27 (4H, m), 6.79-6.73 (1H, m), 5.39 (1H, brs), 5.10 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 4.11-3.60 (4H, m), 3.10 (6H, s), 2.35-1.89 (5H, m), 1.14-1.10 (6H, m);

IR (KBr) cm^{-1} : 3470, 2960, 1690, 1635, 1600, 1475.

10 MS (ESI, m/z): 521 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 543 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 521.2527 (Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 521.2512).

Ejemplo 52



3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(5-metil-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), 2-hidroxi-5-metil-piridina (400 miligramos, 3.66 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-metil-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (2.06 gramos) como una mezcla con impurezas. Este

producto se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin mayor purificación.

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.7 mililitros) a una solución en etanol (3.4 mililitros) de la mezcla resultante (2.06
5 gramos), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con agua, y se lavó con acetato de etilo. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la capa acuosa, seguida por extracción con acetato de etilo.
10 La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se concentró, para proporcionar la (2S)-3-metil-1-{4-[(5-metil-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina (815 miligramos).

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (157 miligramos, 0.820 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (6.9 mililitros) del compuesto resultante (200 miligramos), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (135 miligramos, 0.690 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (102 miligramos, 0.760 milimoles), y N-metil-morfolina (0.226 mililitros, 2.06 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a
15 cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno y el lavado subsiguiente en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio
20 anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y tamización molecular, el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para
25 proporcionar el compuesto del título deseado (161 miligramos, 10 por

ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.59 (1H, brs), 10.05 (1H, brs), 8.00 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 7.95-7.93 (1H, m), 7.62-7.36 (4H, m), 6.64 (1H, dd, $J=12.0$ Hz, 8.4 Hz), 5.32-5.27 (1H, m), 5.13-5.09 (1H, m), 4.05-3.91 (2H, m), 3.77-3.63 (2H, m), 2.32-1.85 (8H, m), 1.10 (6H, d, $J=6.6$ Hz).

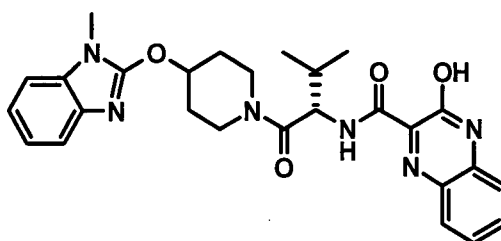
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2965, 1690, 1640, 1485.

MS (ESI, m/z): 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 486 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 464.2319 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$: 464.2298).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.54; H, 6.40; N, 14.82. Encontrado: C, 63.36; H, 6.20; N, 14.72.

Ejemplo 53



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

15 Ejemplo 53-1

2-cloro-1-metil-1H-bencimidazol

Se agregó hidruro de sodio (pureza 55 por ciento) (516 miligramos, 12.0 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (8.0 mililitros) de 2-cloro-1H-bencimidazol (1.52 gramos, 10.0 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 20 minutos. Se agregó yoduro de metilo adicional (0.750 mililitros, 12.0 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, y la sustancia sólida resultante se recolectó mediante filtración, para proporcionar el 2-cloro-1-metil-1H-bencimidazol (1.51

gramos, rendimiento del 91 por ciento) como un sólido blanco.

Ejemplo 53-2

4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de
terbutilo

5 Se agregó hidruro de sodio (pureza 55 por ciento) (129
miligramos, 3.00 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida
(4.0 mililitros) de 2-cloro-1-metil-1H-bencimidazol (333 miligramos,
2.00 milimoles), y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (402
miligramos, 2.00 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y
10 la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la
noche. La solución de la reacción se vertió en agua, seguido por
extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia
con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica
resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica
se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante
cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-
[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de
terbutilo (548 miligramos, rendimiento del 83 por ciento) como un
sólido blanco.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.53 (1H, m), 7.17 (3H, m), 5.32
(1H, m), 3.77 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.34 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.84
(2H, m), 1.48 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 332 (M+H)⁺.

Ejemplo 53-3

20 [(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-2-metil-1-({4-
[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-
carbamato de terbutilo (504 miligramos, rendimiento del 71 por
ciento) se obtuvo a partir del 4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-
25 piperidin-1-carboxilato de terbutilo (548 miligramos, 1.66 milimoles)

como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.53 (1H, m), 7.17 (3H, m), 5.38 (1H, m), 5.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.19-3.60 (2H, m), 3.57 y 3.56 (3H, s), 3.47 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.92 (3H, m), 1.44 (9H, s), 0.99 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 53-4

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, se proporcionó el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (504 miligramos, 1.17 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (222 miligramos, 1.17 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (524 miligramos, rendimiento del 89 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

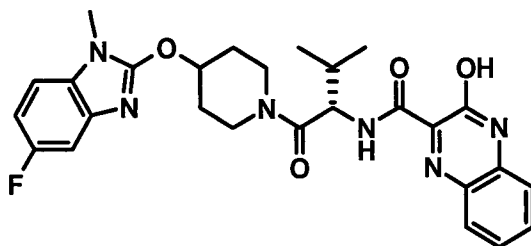
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.83 (1H, s), 9.50 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.64 (1H, dt, J=8.0 Hz, 1.6 Hz), 7.41-7.32 (4H, m), 7.12-7.07 (2H, m), 5.31 (1H, m), 4.94 (1H, q, J=7.6 Hz), 3.96-3.28 (4H, m), 3.57 y 3.56 (3H, s), 2.30-1.70 (5H, m), 0.95 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1530, 1450, 1020.

MS (ESI, m/z): 503 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 503.2425 (Calculado para C₂₇H₃₁N₆O₄: 503.2407).

Ejemplo 54



5

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 54-1

N-metil-4-fluoro-2-nitroanilina

10

Se agregó carbonato de potasio (2.61 gramos, 18.9 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) de 2,5-difluoro-nitro-benceno (1.00 gramos, 6.29 milimoles), y clorhidrato de metil-amina (509 miligramos, 7.54 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 120°C durante 1.5 horas. La solución de la reacción se filtró, se agregó agua al filtrado, seguido por extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 40+M), para proporcionar la N-metil-4-fluoro-2-nitro-anilina (919 miligramos, rendimiento del 87 por ciento) como un sólido color naranja.

15

20

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.94 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, $J=9.4$ Hz, 2.9 Hz), 7.31-7.27 (1H, m), 6.83 (1H, dd, $J=9.4$ Hz, 4.7 Hz), 3.04 (3H, d, $J=5.5$ Hz).

Ejemplo 54-2

5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-ol

25

Se agregó un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón (1.15 gramos) a una solución en metanol (30 mililitros) de N-metil-4-fluoro-2-nitro-anilina (919 miligramos, 5.40 milimoles), bajo

una atmósfera de hidrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que la solución de la reacción se filtró con Celite, el filtrado se concentró, y el residuo resultante se disolvió en una solución de 1,4-dioxano (30 mililitros), y se agregó N,N'-carbonil-di-imidazol (1.31 gramos, 8.10 milimoles), seguido por calentamiento a reflujo durante la noche. La solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-ol (583 miligramos, rendimiento del 65 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.86 (1H, brs), 7.12-7.06 (1H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 3.42 (3H, d, $J=6.3$ Hz).

MS (EI, m/z): 166 (M^+).

Ejemplo 54-3

4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó oxiclورو de fósforo (5.0 mililitros) al 5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-ol (225 miligramos, 1.35 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, seguido por calentamiento a reflujo durante 5 horas. Se vertió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio bajo enfriamiento con hielo en los residuos resultantes de la concentración de la solución de la reacción bajo presión reducida, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el compuesto resultante se

disolvió en una solución de N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), y a 0°C, se agregaron hidruro de sodio al 63 por ciento (93.0 miligramos, 2.44 milimoles), y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (491 miligramos, 2.44 milimoles), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (108 miligramos, rendimiento del 20 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.22 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.0 Hz, 4.7 Hz), 6.89 (1H, ddd, J=10.5 Hz, 8.0 Hz, 2.0 Hz), 5.32-5.26 (1H, m), 3.80-3.78 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.36-3.32 (2H, m), 2.11-2.09 (2H, m), 1.85-1.82 (2H, m), 1.48-1.46 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 350 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 54-4

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (128 miligramos, rendimiento del 93 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (108 miligramos, 0.309 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

25

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7.22 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.0 Hz, 4.7 Hz), 6.89 (1H, ddd, J=10.5 Hz, 8.0 Hz,

2.0 Hz), 5.37-5.36 (2H, m), 4.52-4.50 (1H, m), 4.07-3.76 (2H, m), 3.68-3.46 (2H, m), 3.55 (3H, d, J=7.3 Hz), 2.24-2.10 (2H, m), 1.96-1.89 (3H, m), 1.44-1.40 (9H, m), 0.98 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, t, J=6.6 Hz).

5 MS (FAB, m/z): 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 54-5

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
10 1-{4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (119 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (128 miligramos, 0.285 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (119 miligramos, 0.285 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (81.0 miligramos, 0.428 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (111 miligramos, rendimiento del 75 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

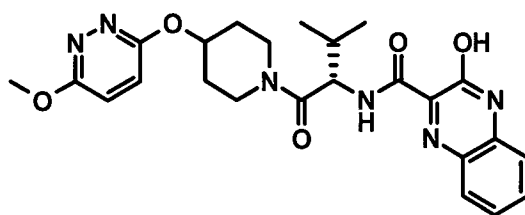
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.84 (1H, brs), 9.57 (1H, brs), 7.87 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.40-7.33 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.0 Hz), 6.96 (1H, ddd, J=10.5 Hz, 8.0 Hz, 2.0 Hz), 5.31-5.29 (1H, m), 4.96-4.92 (1H, m), 3.94-3.63 (4H, m), 3.57 (3H, d, J=9.4 Hz), 2.00-1.89 (5H, m), 0.96 (6H, t, J=6.6 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1640, 1530, 1440, 1140.

MS (ESI, m/z): 521 (M+H)⁺.

20 HRMS (ESI, m/z): 521.2320 (Calculado para C₂₇H₃₀FN₆O₄: 521.2312).

Ejemplo 55



- 5 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 55-1

4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 53-2, el 4-[(6-metoxi-
10 piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (964 mili-
gramos, rendimiento del 78 por ciento) se obtuvo a partir de la 3-
cloro-6-metoxi-piridazina (578 miligramos, 4.00 milimoles), y el 4-
hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (924 miligramos, 4.60
milimoles) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.94 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H,
d, $J=8.8$ Hz), 5.32 (1H, m), 4.04 (3H, s), 3.80 (2H, m), 3.22 (2H, m),
2.10 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 310 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 55-2

15 [(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-
metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(6-
metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo (157 miligramos, rendimiento del 68 por
ciento) se obtuvo a partir del 4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-
20 piperidin-1-carboxilato de terbutilo (175 miligramos, 0.566 milimoles)
como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.93 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.90 (1H,
dd, $J=9.2$ Hz, 2.4 Hz), 5.40 (1H, m), 5.37 (1H, m), 4.50 (1H, q, $J=5.6$
Hz), 4.05 (3H, s), 4.05-3.75 (2H, m), 3.55-3.35 (2H, m), 2.20-2.05
25 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.95-1.75 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d,

J=6.8 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (ESI, m/z): 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 55-3

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
5 carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
1-{4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-
2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridazin-3-il)-
oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo
10 (156 miligramos, 0.382 milimoles) como un sólido blanco. El
compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-
carboxílico (72.6 miligramos, 0.382 milimoles), para proporcionar el
compuesto del título deseado (82.7 miligramos, rendimiento del 45
por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.83 (1H, brs), 9.52 (1H,
brs), 7.86 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.64 (1H, dt, J=8.0 Hz, 1.6 Hz), 7.41-
7.36 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 5.31 (1H, m), 4.92 (1H, q, J=7.6
Hz), 4.08-3.28 (4H, m), 3.94 (3H, s), 2.13-2.00 (2H, m), 2.05 (1H, m),
1.79-1.57 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=6.4 Hz).

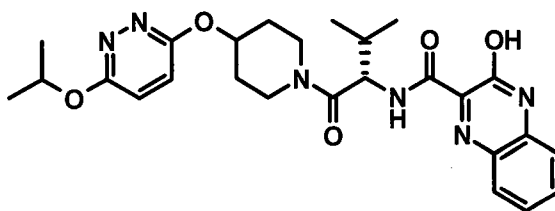
IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1685, 1640, 1670, 1420, 1270, 1015.

15 MS (ESI, m/z): 481 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 481.2206 (Calculado para C₂₄H₂₉N₆O₅:
481.2199).

Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₆O₅·0.5H₂O: C, 58.89; H, 5.97;
N, 17.17. Encontrado: C, 59.01; H, 5.82; N, 16.77.

20 Ejemplo 56



25 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-

il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 56-1

3-cloro-6-isopropoxi-piridazina

Se agregó 2-propanol (0.770 mililitros, 10.0 milimoles) a una
 5 solución en N,N-dimetil-formamida (2.0 mililitros) de hidruro de sodio
 (pureza 55 por ciento) (218 miligramos, 5.00 milimoles), bajo una
 corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 15
 minutos. Además, se agregó 3,6-dicloro-piridazina (745 miligramos,
 5.00 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura
 10 ambiente durante 1 hora. La solución de la reacción se vertió en una
 solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por
 extracción con acetato de etilo y el lavado subsiguiente en secuencia
 con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica
 resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica
 se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante
 cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 3-
 cloro-6-isopropoxi-piridazina (486 miligramos, rendimiento del 56 por
 ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.33 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 6.87 (1H,
 d, $J=7.2$ Hz), 5.18 (1H, m), 1.40 (6H, d, $J=6.0$ Hz).

15

Ejemplo 56-2

4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 53-2, el 4-[(6-isopropoxi-
 piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (631 mili-
 gramos, rendimiento del 66 por ciento) se obtuvo a partir de la 3-
 20 cloro-6-isopropoxi-piridazina (486 miligramos, 2.86 milimoles), y 4-
 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terbutilo (790 miligramos, 3.92
 milimoles) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.87 (2H, s), 5.41 (1H, m), 5.32
 (1H, m), 3.80 (2H, brs), 3.22 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.75 (2H, m),
 25 1.46 (9H, s), 1.38 (6H, d, $J=6.0$ Hz).

Ejemplo 56-3

[(1S)-1-({4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (586 miligramos, rendimiento del 72 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (631 miligramos, 1.87 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.88 (2H, s), 6.88-5.44 (3H, m), 6.88-5.44 (1H, m), 4.10-3.76 (2H, m), 3.53-3.37 (2H, m), 2.19-1.76 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.39 (6H, d, J=5.9 Hz), 0.99 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (ESI, m/z): 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 56-4

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxibutan-2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(6-isopropoxi-piridazin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (574 miligramos, 1.31 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (249 miligramos, 1.31 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (581 miligramos, rendimiento del 87 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.83 (1H, brs), 9.51 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=3.2 Hz), 7.41-7.37 (2H, m), 7.19-7.11 (2H, m), 5.35-5.26 (2H, m), 4.96-4.91 (1H, m), 4.08-3.92 (2H, m), 3.60-3.21 (2H, m), 2.20-2.02 (3H, m), 1.80-1.53 (2H, m), 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 0.97-0.94 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2970, 1690, 1645, 1630, 1440, 1270.

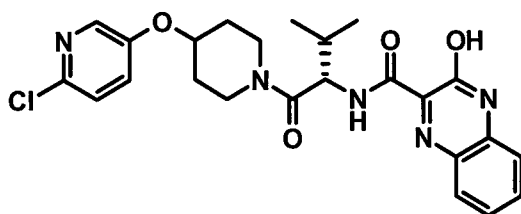
MS (ESI, m/z): 509 ($M+H$)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 509.2523 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$: 509.2512).

5 Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 60.34; H, 6.43; N, 16.24. Encontrado: C, 60.43; H, 6.27; N, 16.15.

Ejemplo 57

10



N-[(1S)-1-({4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 57-1

4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 53-2, el 4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (811 miligramos, rendimiento del 86 por ciento) se obtuvo a partir de la 2-cloro-5-fluoro-piridina (393 miligramos, 3.00 milimoles), y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (603 miligramos, 3.00 milimoles) como un sólido blanco.

15

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.07 (1H, dd, $J=2.8$ Hz, 0.8Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.8 Hz), 4.49-4.45 (1H, m), 3.73-3.67 (2H, m), 3.38-3.32 (2H, m), 1.97-1.90 (2H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.47 (9H, s).

20

Ejemplo 57-2

[(1S)-1-({4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (321 miligramos, rendimiento del 52 por

25

ciento) se obtuvo a partir del 4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (468 miligramos, 1.50 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.08 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.8 Hz, 3.0 Hz), 5.33 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.62-4.53 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=9.2 Hz, 5.7 Hz), 3.86-3.47 (4H, m), 2.04-1.78 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.90 (3H, d, J=7.1 Hz).

Ejemplo 57-3

N-[(1S)-1-({4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(2-cloro-piridin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (315 miligramos, 0.766 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (146 miligramos, 0.766 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (298 miligramos, rendimiento del 80 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.85 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 8.19 (1H, dd, J=5.4 Hz, 3.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J=7.6 Hz, 4.9 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.62-7.57 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41-7.37 (2H, m), 4.91 (1H, dd, J=13.8 Hz, 7.7 Hz), 4.81-4.71 (1H, m), 4.04-3.84 (2H, m), 3.58-3.20 (2H, m), 2.12-1.90 (3H, m), 1.76-1.47 (2H, m), 0.96 (3H, d, J=3.9 Hz), 0.94 (3H, d, J=3.9 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1685, 1640, 1450, 1270.

MS (ESI, m/z): 484 (M+H)⁺.

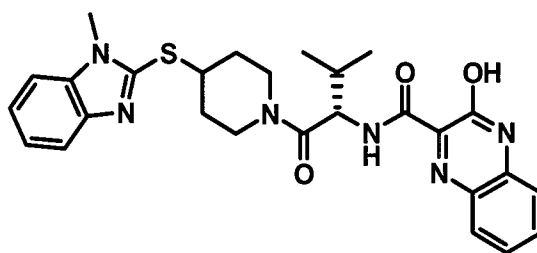
HRMS (ESI, m/z): 484.1769 (Calculado para C₂₄H₂₇ClN₅O₄: 484.1752).

Análisis calculado para C₂₄H₂₆ClN₅O₄: C, 59.56; H, 5.42; N,

14.47. Encontrado: C, 59.60; H, 5.42; N, 14.38.

Ejemplo 58

5



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il)-carbonil}-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

10

Ejemplo 58-1

4-[(1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó carbonato de potasio (414 miligramos, 3.00 milimoles) a una solución en etanol (10 mililitros) de 4-metansulfoniloxi-piperidina (834 miligramos, 3.00 milimoles), y 2-mercaptobencimidazol (450 miligramos, 3.00 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 16 horas bajo calentamiento a reflujo. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de acetato de etilo-metanol, y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, para proporcionar el 4-[(1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (473 miligramos, rendimiento del 47 por ciento) como un sólido blanco.

15

20

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.19 (1H, brs), 7.68 (1H, brs), 7.35 (1H, brs), 7.22 (2H, m), 4.01 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.06 (1H, t, $J=10.8$ Hz), 2.13 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.46 (9H, s).

25

Ejemplo 58-2

4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de
terbutilo

Se agregó butil-litio (solución en hexano 1.58M) (1.08 mililitros,
1.70 milimoles) a una solución en tetrahidrofurano (10 mililitros) de
5 4-[(1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (473
miligramos, 1.42 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y
la agitación se llevó a cabo durante 15 minutos, seguida por otra
adición de yoduro de metilo (0.180 mililitros, 2.84 milimoles) y
agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la
10 reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de
amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se
lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa
orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa
orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante
cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-
[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de
terbutilo (493 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como un
aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.66 (1H, m), 7.26-7.22 (3H, m),
4.11 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.11 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.16
15 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.46 (9H, s).

Ejemplo 58-3

[(1S)-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-
carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(1-
20 metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-
propil]-carbamato de terbutilo (361 miligramos, rendimiento del 57
por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-
tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (493 miligramos, 1.42 mili-
moles) como una sustancia amorfa incolora.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.67 (1H, m), 7.24 (3H, m), 5.34

(1H, d, J=7.2 Hz), 4.48 (1H, dd, J=7.2 Hz, 3.2 Hz), 4.39-4.29 (1H, m),
 4.20 (1H, m), 3.93 (1H, t, J=12.0 Hz), 3.70 y 3.69 (3H, s), 3.43-3.33
 (1H, m), 3.19-3.08 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.81-
 1.68 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=6.4 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.4
 5 Hz).

MS (ESI, m/z): 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 58-4

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

10 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
 3-metil-1-{4-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-1-
 oxobutan-2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(1-metil-1H-
 bencimidazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-
 carbamato de terbutilo (361 miligramos, 0.809 milimoles) como un
 sólido blanco. El compuesto resultante se condensó con ácido 3-
 hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (154 miligramos, 0.809 milimoles),
 para proporcionar el compuesto del título deseado (331 miligramos,
 rendimiento del 79 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.85 (1H, brs), 9.50 (1H, t,
 J=9.6 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.4 Hz), 7.63 (1H, t, J=17.0 Hz),
 15 7.57 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.50 (1H, m), 7.41-7.37 (2H, m), 7.24-7.15
 (2H, m), 4.91 (1H, dd, J=13.3 Hz, 7.8 Hz), 4.33-4.06 (3H, m), 3.70
 (3H, d, J=7.8 Hz), 3.49-3.38 (1H, m), 3.12-2.99 (1H, m), 2.29-2.15
 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.85-1.53 (2H, m), 0.96-0.93 (6H, m).

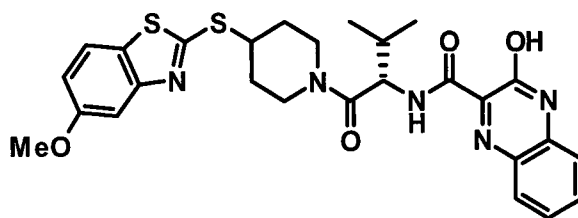
IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1690, 1630, 1530, 1450, 1275.

20 MS (ESI, m/z): 519 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 519.2178 (Calculado para C₂₇H₃₁N₆O₃S:
 519.2178).

Análisis calculado para C₂₇H₃₀N₆O₃S: C, 62.53; H, 5.83; N,
 16.20. Encontrado: C, 62.39; H, 5.79; N, 16.09.

25 **Ejemplo 59**



5

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 59-1

4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

10 De una manera análoga al Ejemplo 58-1, el 4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (922 miligramos, rendimiento del 81 por ciento) se obtuvo a partir de la 5-metan-sulfoniloxi-piperidina (834 miligramos, 3.00 milimoles), y el 2-mercapto-5-metoxi-benzotiazol (592 miligramos, 3.00 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 4.06 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=10.8$ Hz), 2.20-2.10 (2H, m), 1.76-1.70 (2H, m), 1.47 (9H, s).

Ejemplo 59-2

15 N-[(1S)-1-({4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

20 De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el [(1S)-1-({4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (873 miligramos, rendimiento del 98 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (921 miligramos, 2.42 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.61 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 5.38 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.49 (1H, m), 4.39-4.29 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.41-3.14

(3H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.88-1.68 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=6.4 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 59-3

5 3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-metoxi-benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-metoxi-
10 benzotiazol-2-il)-tio]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo (873 miligramos, 1.95 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (380 miligramos, 2.00 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (883 miligramos, rendimiento del 82 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.83 (1H, s), 9.50 (1H, brs), 7.88 (1H, dd, J=8.8 Hz, 5.3 Hz), 7.86 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.45 (1H, brs), 7.39-7.36 (2H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 4.89 (1H, dd, J=18.6 Hz, 8.3 Hz), 4.31-4.07 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.49-3.39 (1H, m), 3.13-3.01 (1H, m), 2.31-2.18 (2H, m), 2.06 (1H, m),
15 1.85-1.56 (2H, m), 0.97-0.94 (6H, m).

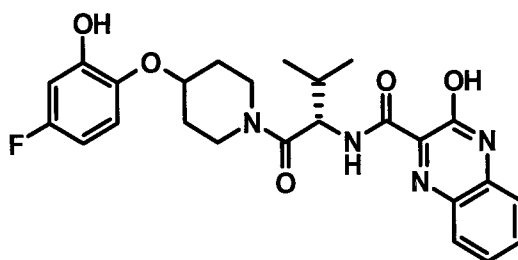
IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1690, 1640, 1450, 1430, 1275.

MS (ESI, m/z): 552 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 574.1609 (Calculado para C₂₇H₂₉N₅NaO₄S₂: 574.1559).

20 Análisis calculado para C₂₇H₂₉N₅O₄S₂·0.5H₂O, C: 57.84, H: 5.39, N: 12.49; Encontrado: C, 57.69; H, 5.13; N, 12.46.

Ejemplo 60



5

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 60-1

1-[2-(benciloxi)-4-fluoro-fenil]-etanona

10

Se agregó bromuro de bencilo (1.03 gramos, 6.00 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros) de 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona (770 miligramos, 5.00 milimoles), y carbonato de potasio (860 miligramos, 5.00 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 70°C durante 1.5 horas. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 1-[2-(benciloxi)-4-fluoro-fenil]-etanona (1.20 gramos, rendimiento del 98 por ciento) como un sólido blanco.

15

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.83 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 7.2 Hz), 7.44-7.39 (5H, m), 6.76-6.70 (2H, m), 5.15 (2H, s), 2.58 (3H, s).

Ejemplo 60-2

20

acetato de 2-(benciloxi)-4-fluoro-fenilo

Se agregó ácido m-cloro-perbenzoico (2.54 gramos, 14.7 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (20 mililitros) de 1-[2-(benciloxi)-4-fluoro-fenil]-etanona (1.20 gramos, 4.91 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 10 horas bajo calentamiento a reflujo. La

25

solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sustancia sólida se filtró, y entonces se agregó una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguida por agitación durante 15 minutos. La solución se separó, y la capa orgánica resultante se lavó en
 5 secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, seguido por secado sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el acetato de 2-(benciloxi)-4-fluoro-fenilo (1.19 gramos, rendimiento del 93 por ciento) como un aceite incoloro.

10 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.40-7.34 (5H, m), 7.01 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.7 Hz), 6.74 (1H, dd, $J=10.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.66 (1H, dt, $J=12.1$ Hz, 4.2 Hz), 5.07 (2H, s), 2.27 (3H, s).

Ejemplo 60-3

2-(benciloxi)-4-fluoro-fenol

Se agregó metóxido de sodio (494 miligramos, 9.14 milimoles) a una solución en metanol (20 mililitros) de acetato de 2-(benciloxi)-4-fluoro-fenilo (1.19 gramos, 4.57 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 1.5 horas. La solución de la reacción se concentró, seguido por vertido en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N y
 15 extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el residuo resultante de la concentración se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el 2-(benciloxi)-4-fluoro-fenol (900
 20 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.42-7.34 (5H, m), 6.87 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.7 Hz), 6.69 (1H, dd, $J=10.0$ Hz, 3.0 Hz), 6.60 (1H, dt, $J=12.1$ Hz, 4.2 Hz), 5.41 (1H, s), 5.08 (2H, s).

Ejemplo 60-4

25 [(1S)-1-{[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-

metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-{[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.18 gramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.24 gramos, 4.12 milimoles), y el 2-(benciloxi)-4-fluoro-fenol (900 miligramos, 4.12 milimoles) como una mezcla de aceite incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.40-7.34 (5H, m), 6.90 (1H, m), 6.70 (1H, m), 6.60 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.41 (1H, s), 5.07 (2H, s), 4.48 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.10-3.40 (4H, m), 1.93-1.81 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 60-5

[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó el catalizador de paladio al 10 por ciento sobre carbón (120 miligramos) al [(1S)-1-{[4-(2-benciloxi-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.18 gramos, 2.36 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una corriente de hidrógeno. La solución de la reacción se filtró con Celite, el filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (478 miligramos, rendimiento del 49 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.81(1H, dd, J=9.0 Hz, 5.1 Hz), 6.71 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.9 Hz), 6.58-6.53 (1H, m), 5.75 (1H, d, J=4.3 Hz), 5.33 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.52-4.42 (2H, m), 4.10-3.75 (2H, m), 3.58-3.31 (2H, m), 2.11-1.72 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, t,

J=6.0 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.7 Hz).

MS (ESI, m/z): 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 60-6

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
5 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-
1-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-
amina se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenoxi)-
piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (478
10 miligramos, 1.16 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto
resultante se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico
(220 miligramos, 1.16 milimoles), para proporcionar el compuesto del
título deseado (411 miligramos, rendimiento del 73 por ciento) como
un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.84 (1H, s), 9.50 (1H, t,
J=8.0 Hz), 9.46 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=7.8 Hz, 4.3 Hz), 7.65 (1H, t,
J=7.6 Hz), 7.39 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.04-7.00 (1H, m), 6.82 (1H, dt,
J=10.0 Hz, 3.2 Hz), 6.57-6.52 (1H, m), 4.92 (1H, t, J=7.0 Hz), 4.48-
4.47 (1H, m), 4.00-3.86 (2H, m), 3.54-3.25 (2H, m), 2.09-1.52 (5H,
m), 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz).

15

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1525, 1505, 1230.

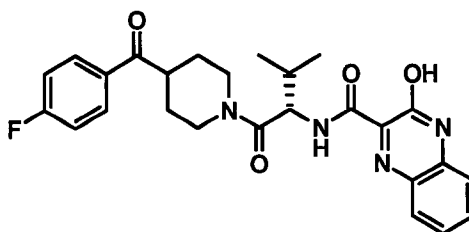
MS (ESI, m/z): 483 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 505.1882 (Calculado para C₂₅H₂₇FN₄NaO₅:
505.1863).

Análisis calculado para C₂₅H₂₇FN₄O₅·H₂O: C, 59.99; H, 5.84; N,
20 11.19. Encontrado: C, 60.23; H, 5.57; N, 11.00.

Ejemplo 61

25



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 61-1

5 [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.88 gramos, rendimiento del 96 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidina (2.44 gramos, 10.0 milimoles), y la N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (2.17 gramos, 10.0 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo 61-2

[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (4-fluoro-fenil)-(1-L-valil-piperidin-4-il)-metanona (3.17 gramos, rendimiento del 97 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.88 gramos, 9.55 milimoles) como una sustancia amorfa incolora. El compuesto resultante (200 miligramos, 0.580 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (110 miligramos, 0.580 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (143 miligramos, rendimiento del 51 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃ 400 MHz) δ: 12.90 y 10.21 (1H, brs), 8.05-7.97 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.37 (1H, brs), 7.21-7.13 (2H, m), 5.14-5.07 (1H, m), 4.68 y 4.59 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=11.7 Hz), 3.60-3.35 (2H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 2.38-2.29 (1H, m), 2.11-0.96 (5H, m), 1.12-1.09 (6H, m).

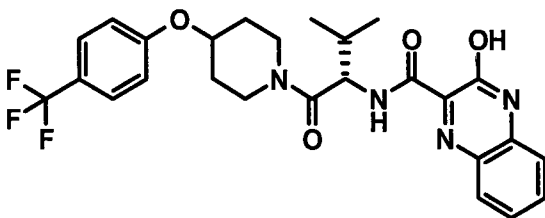
IR (ATR) cm⁻¹: 1680, 1630, 1595, 1525, 1505, 1475.

MS (ESI, m/z): 479 (M+H)⁺.

Análisis calculado para $C_{26}H_{27}FN_4O_4 \cdot 0.5H_2O$: C, 64.05; H, 5.79; N, 11.49. Encontrado: C, 64.20; H, 5.58; N, 11.34.

Ejemplo 62

5



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

10

Ejemplo 62-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (1.41 gramos, rendimiento del 98 por ciento) se obtuvo a partir del clorhidrato de 4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidina (913 miligramos, 3.24 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (704 miligramos, 3.24 milimoles) como un aceite incoloro.

15

1H -RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) δ : 7.55 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 5.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.68-4.60 (1H, m), 4.49 (1H, dd, $J=8.1$ Hz, 6.4 Hz), 3.90-3.49 (4H, m), 2.04-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2965, 1705, 1635, 1615, 1515, 1440, 1320, 1250.

MS (ESI, m/z): 445 ($M+H$) $^+$.

20

Ejemplo 62-2

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

25

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (1.14 gramos, rendimiento del 95 por ciento) se obtuvo a partir

del [(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-
carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (1.41 gramos, 3.16 milimoles)
como una sustancia amorfa. El compuesto resultante (220
miligramos, 0.580 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-
5 quinoxalin-2-carboxílico (110 miligramos, 0.580 milimoles), para
proporcionar el compuesto del título deseado (132 miligramos,
rendimiento del 45 por ciento) como un sólido blanco.

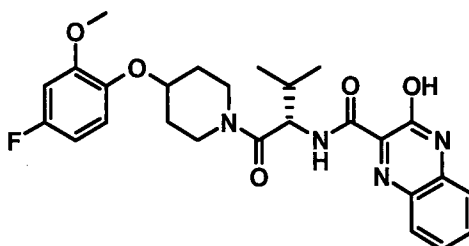
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.57 y 10.15 (1H, brs), 7.98 (1H,
d, $J=4.6$ Hz), 7.65-7.53 (4H, m), 7.37 (1H, brs), 6.99 (2H, d, $J=8.6$
10 Hz), 5.07 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 4.72-4.65 (1H, m), 4.03-3.62 (5H, m),
2.36-2.10 (2H, m), 2.02-1.80 (3H, m), 1.12 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.11
(3H, d, $J=6.8$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 1685, 1630, 1610, 1515, 1445, 1320, 1250.

MS (ESI, m/z): 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: C, 60.46; H, 5.27; N, 10.85.
Encontrado: C, 60.23; H, 5.23; N, 10.82.

Ejemplo 63



15

N-[(1S)-1-{4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il}-carbonil]-2-
metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 63-1

20 [(1S)-1-{4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il}-carbonil]-2-metil-
propil]-carbamato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de
di-isopropilo (0.930 mililitros, 1.83 milimoles) se agregó a una
solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-
il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (500 miligramos,
25 1.66 milimoles), 4-fluoro-2-metoxi-fenol (260 miligramos, 1.83

milimoles), y trifenil-fosfina (480 miligramos, 1.83 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (520 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.89 y 6.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.65 (1H, m), 6.66 y 6.65 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.58 y 6.57 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 5.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J=9.2 Hz, 5.4 Hz), 3.92-3.78 (5H, m), 3.63-3.39 (2H, m), 1.98-1.75 (5H, m), 1.44 y 1.43 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 0.89 (3H, dd, J=6.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 63-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) a una solución en etanol (10 mililitros) de [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (400 miligramos, 0.940 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el clorhidrato de (2S)-1-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (340 miligramos) como una sustancia amorfa incolora.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (270 miligramos, 1.41 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (150 miligramos, 1.13 milimoles), y N-metil-morfolina

(0.410 mililitros, 3.77 milimoles), se agregaron a una solución en cloruro de metileno (10 mililitros) del compuesto resultante (340 miligramos, 0.940 milimoles), y ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (180 miligramos, 0.940 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), el residuo resultante de la concentración se suspendió en dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (459 miligramos, rendimiento del 98 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

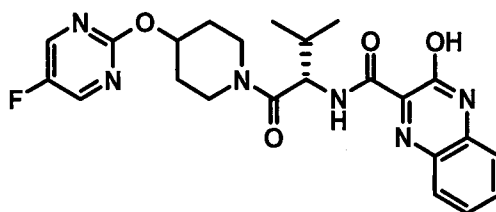
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 7.89 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.43-7.37 (2H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 6.98-6.93 (1H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 4.93 (1H, q, $J=7.8$ Hz), 4.51-4.43 (1H, m), 3.99-3.87 (2H, m), 3.81 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 3.58-3.45 (2H, m), 2.11-1.84 (3H, m), 1.75-1.49 (2H, m), 0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1500, 1450, 1215, 1190, 1150, 1030.

MS (ESI, m/z): 497 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 62.33; H, 5.93; N, 11.18; F, 3.79. Encontrado: C, 62.07; H, 6.02; N, 11.04; F, 3.68.

Ejemplo 64



- 5 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-oxy]-piperidin-1-yl}-carbonyl)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 64-1

- 10 [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-pyrimidin-2-yl)-oxy]-piperidin-1-yl}-carbonyl)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó hidruro de sodio al 63 por ciento (278 miligramos, 7.32 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) de 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (452 miligramos, 3.66 milimoles), y N-[(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-yl)-carbonyl]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.32 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, 15 agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro- 20 pirimidin-2-yl)-oxy]-piperidin-1-yl}-carbonyl)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (568 miligramos, rendimiento del 43 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.36 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=9.0 Hz), 5.26-5.16 (1H, m), 4.53-4.47 (1H, m), 4.06-3.78 (2H, m), 3.74- 25 3.45 (2H, m), 2.02-1.92 (5H, m), 1.50-1.39 (9H, m), 0.98 (3H, t, J=6.8

Hz), 0.86 (3H, t, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 64-2

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (163 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (194 miligramos, 0.489 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (163 miligramos, 0.489 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (139 miligramos, 0.734 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (90.0 miligramos, rendimiento del 39 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

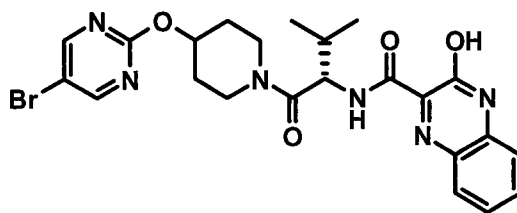
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.80 (1H, brs), 9.46 (1H, brs), 8.68 (1H, d, J=3.1 Hz), 8.60 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.37-7.35 (2H, m), 4.92-4.85 (2H, m), 3.95-3.90 (2H, m), 3.55-3.19 (2H, m), 2.07-1.55 (5H, m), 0.94-0.92 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1685, 1640, 1530, 1430, 1275.

MS (FAB, m/z): 469 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 469.2001 (Calculado para C₂₃H₂₆FN₆O₄: 469.1999).

Ejemplo 65



N-[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 65-1

[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

5 De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el N-[(1S)-1-({4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.74 gramos, rendimiento del 57 por ciento) se obtuvo a partir del 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1.42 gramos, 7.32 milimoles), y {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (2.00 gramos, 6.66 milimoles) como un
10 sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.53 (2H, s), 5.36-5.35 (1H, m), 5.27-5.18 (1H, m), 4.51-4.49 (1H, m), 4.02-3.68 (3H, m), 3.59-3.44 (1H, m), 2.10-1.82 (5H, m), 1.44 (9H, brs), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 65-2

N-[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

15 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.50 gramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.74 gramos, 3.80 milimoles) como un sólido blanco. El
20 compuesto resultante (200 miligramos, 0.508 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (145 miligramos, 0.762 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (136 miligramos, rendimiento del 51 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.83 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 8.77 (2H, d, J=3.9 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.63 (1H, t,

J=7.8 Hz), 7.38-7.36 (2H, m), 5.19 (1H, brs), 4.91 (1H, q, J=7.8 Hz), 4.04-3.91 (2H, m), 3.59-3.22 (2H, m), 2.06-2.01 (3H, m), 1.78-1.57 (2H, m), 0.96-0.95 (6H, m).

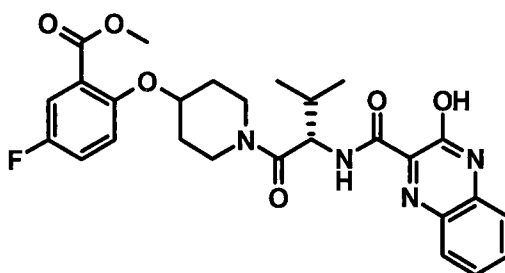
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1630, 1540, 1425, 1320.

5 MS (ESI, m/z): 529 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 529.1197 (Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_6\text{O}_4$: 529.1198).

Ejemplo 66

10



5-fluoro-2-[(1-{N-[(3-hidroxi-quinoxalin-2-il)-carbonil]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo

Ejemplo 66-1

4-[4-fluoro-2-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15

De una manera análoga al Ejemplo 23-1, el 4-[4-fluoro-2-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.39 gramos, rendimiento del 91 por ciento) se obtuvo a partir del 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 7.45 milimoles), y 5-fluoro-2-hidroxi-benzoato de metilo (1.40 gramos, 8.20 milimoles) como un aceite incoloro.

20

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.52-7.49 (1H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J=9.4 Hz, 4.3 Hz), 4.52-4.48 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.66-3.60 (2H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.49-1.43 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 354 (M+H)⁺.

Ejemplo 66-2

25

2-({1-[N-(terbutoxi-carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-oxi)-5-fluoro-

benzoato de metilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo (1.87 gramos, rendimiento del 95 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[4-fluoro-2-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.39
5 gramos, 6.76 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (1.87 gramos, 6.45 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.54 gramos, 7.10 milimoles), para proporcionar el 2-({1-[N-(terbutoxi-carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-
10 oxi)-5-fluoro-benzoato de metilo (2.62 gramos, rendimiento del 90 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.53 (1H, dd, J=8.6 Hz, 4.3 Hz), 7.18-7.16 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=9.0 Hz, 4.3 Hz), 5.36-5.34 (1H, m), 4.62-4.60 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=9.0 Hz, 5.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.89-3.54 (4H, m), 1.97-1.83 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 66-3

5-fluoro-2-[(1-{N-[(3-hidroxi-quinoxalin-2-il)-carbonil]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo

15 De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de 5-fluoro-2-[(1-L-valil-piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo (1.72 gramos) se obtuvo a partir del 2-({1-[N-(terbutoxi-carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-oxi)-5-fluoro-benzoato de metilo (1.86 gramos, 5.79 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (1.00
20 gramos, 2.57 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (734 miligramos, 3.86 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (1.09 gramos, rendimiento del 74 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.83 (1H, s), 9.49 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.65 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.50-7.29

(5H, m), 4.92 (1H, q, J=7.4 Hz), 4.78 (1H, brs), 3.81 (3H, s), 3.71-3.69 (4H, m), 2.09-1.67 (5H, m), 0.97-0.95 (6H, m).

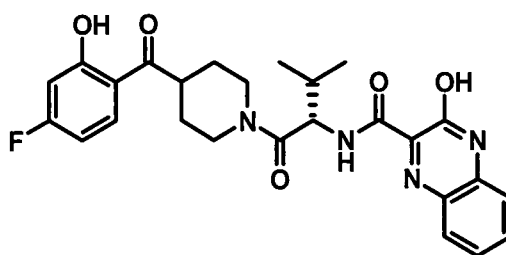
IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1495, 1270, 1185.

MS (FAB, m/z): 525 (M+H)⁺.

5 HRMS (ESI, m/z): 525.2127 (Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_6$: 525.2149).

Ejemplo 67

10



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 67-1

[(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

15

De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el 6-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1,2-bencisoxazol (2.00 gramos, 9.08 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (2.17 gramos, 9.99 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.70 gramos, rendimiento del 97 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

20

¹H-RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.71-7.61 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=17.8 Hz, 9.2 Hz), 4.67-4.55 (2H, m), 4.19-4.09 (1H, m), 3.42-3.27 (2H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.24-1.82 (5H, m), 1.48-1.46 (9H, m), 1.00 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, t, J=6.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 67-2

25

N-[(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-

2-metil-propil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (3.20 gramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (3.70 gramos, 8.78 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (400 miligramos, 1.12 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (319 miligramos, 1.68 milimoles), para proporcionar la N-[(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida (220 miligramos, rendimiento del 40 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.50 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.07-8.03 (1H, m), 7.88-7.61 (3H, m), 7.42-7.21 (3H, m), 4.95-4.91 (1H, m), 4.51 (1H, t, $J=12.1$ Hz), 4.27 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 3.53-3.51 (1H, m), 3.41-3.25 (1H, m), 3.00-2.93 (2H, m), 2.11-1.75 (5H, m), 0.97 (6H, t, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1635, 1530, 1450, 1275, 1120.

MS (FAB, m/z): 492 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 492.2035 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_4$: 492.2047).

Ejemplo 67-3

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón (50.0 miligramos) a una solución en metanol (3.0 mililitros) de N-[(1S)-1-{[4-(6-fluoro-1,2-bencisoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida (150 miligramos, 0.305 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de la reacción se filtró con Celite, y el filtrado se concentró.

El residuo resultante se disolvió en una solución en tetrahidrofurano (3.0 mililitros), y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (3.0 mililitros), seguido por reacción a temperatura ambiente durante la noche. Bajo enfriamiento con hielo, la solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el compuesto del título deseado (122 miligramos, rendimiento del 81 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

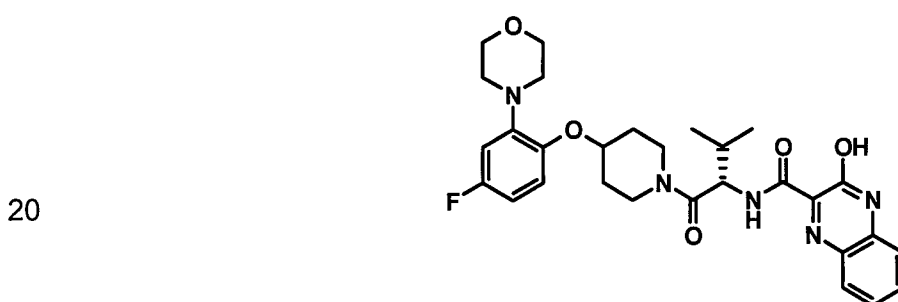
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.83 (1H, brs), 12.25 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 9.48 (1H, dd, $J=16.2$ Hz, 8.8 Hz), 8.11-8.07 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 4.0 Hz), 7.65 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.40-7.38 (2H, m), 6.86-6.84 (2H, m), 4.93-4.92 (1H, m), 4.49-4.46 (1H, m), 4.22-4.20 (1H, m), 3.81-3.79 (1H, m), 3.33-3.30 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.05-1.88 (3H, m), 1.67-1.40 (2H, m), 0.96 (6H, t, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1635, 1530, 1200.

MS (ESI, m/z): 517 ($M+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 517.1827 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{NaO}_5$: 517.1863).

Ejemplo 68



N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 68-1

25 4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el 4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.45 gramos, rendimiento del 88 por ciento) se obtuvo a partir del 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.50 gramos, 7.45 milimoles), y terbutil-2-bromo-4-fluoro-fenol (1.57 gramos, 8.20 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.31-7.27 (1H, m), 6.99-6.93 (1H, m), 6.91-6.86 (1H, m), 4.47-4.43 (1H, m), 3.69-3.62 (2H, m), 3.47-3.44 (2H, m), 1.91-1.78 (4H, m), 1.47-1.43 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 68-2

4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregaron en secuencia terbutóxido de sodio (77.0 miligramos, 0.801 milimoles), 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (200 miligramos, 0.320 milimoles), y tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (61.0 miligramos, 0.107 milimoles) a una solución en tolueno (5 mililitros) de 4-(2-bromo-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (910 miligramos, 3.67 milimoles), y morfolina (0.0700 mililitros, 0.801 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, seguido por calentamiento a reflujo durante 10 horas. La solución de la reacción se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (154 miligramos, rendimiento del 76 por ciento) como una sustancia oleosa amarilla.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 6.83-6.80 (1H, m), 6.63-6.61 (2H,

m), 4.47-4.42 (1H, m), 3.84 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.73-3.67 (2H, m), 3.35-3.31 (2H, m), 3.08 (4H, t, J=4.7 Hz), 1.91-1.84 (2H, m), 1.77-1.69 (2H, m), 1.51-1.43 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 381 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 68-3**

[(1S)-1-{{4-(4-fluoro-2-morfolin-4-il-fenoxi)-piperidin-1-il}-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 4-{5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-fenil}-morfolina (128 miligramos, 10 rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (154 miligramos, 0.405 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (128 miligramos, 0.405 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (132 miligramos, 0.607 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-{{4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (199 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6.85-6.81 (1H, m), 6.66-6.62 (2H, m), 5.35 (1H, t, J=4.5 Hz), 4.53-4.51 (2H, m), 3.85-3.43 (4H, m), 3.84 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.08 (4H, t, J=4.7 Hz), 1.99-1.76 (5H, m), 1.43-1.41 (9H, m), 1.00 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.90 (3H, t, J=6.8 Hz). 15

MS (FAB, m/z): 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 68-4

N-[(1S)-1-{{4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida 20

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (223 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{{4-[4-fluoro-2-(morfolin-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (195 miligramos, 0.405 milimoles) 25

como un sólido blanco. El compuesto resultante (223 miligramos, 0.405 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (116 miligramos, 0.608 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (133 miligramos, rendimiento del 57 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

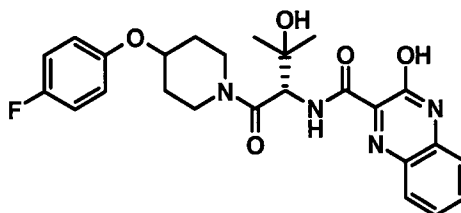
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.81 (1H, s), 9.51 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.64-7.63 (1H, m), 7.39-7.37 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 6.75-6.73 (2H, m), 4.91 (1H, dd, $J=14.5$ Hz, 4.5 Hz), 4.60 (1H, brs), 3.85-3.57 (8H, m), 3.01 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 2.07-1.59 (5H, m), 0.97-0.93 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1630, 1495, 1215, 1120.

MS (FAB, m/z): 552 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 552.2600 (Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_5$: 552.2622).

Ejemplo 69



N-[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 69-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (115 miligramos, 0.600 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (81.0 miligramos, 0.600 milimoles), y N-metil-morfolina (0.440 mililitros, 2.00 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (2.0 mililitros) de clorhidrato de 4-(4-fluorofenoxi)-piperidina (116 miligramos, 0.500 milimoles), y ácido N-

(terbutoxi-carbonil)-(S)-2-amino-3-hidroxi-3-metil-butanoico (117 miligramos, 0.500 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (89.0 miligramos, rendimiento del 44 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

Mayor: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.00-6.96 (2H, m), 6.86-6.85 (2H, m), 5.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.72 (1H, s), 4.50-4.48 (1H, m), 4.45 (1H, s), 3.81-3.79 (2H, m), 3.66-3.64 (2H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.25 (6H, s).

Menor: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.00-6.96 (2H, m), 6.86-6.85 (2H, m), 5.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.79 (1H, s), 4.45-4.43 (1H, m), 4.43 (1H, s), 3.96-3.94 (2H, m), 3.82-3.79 (2H, m), 1.99-1.84 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.21 (6H, s).

MS (FAB, m/z): 410 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 69-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregaron agua (0.5 mililitros) y ácido clorhídrico concentrado (0.5 mililitros) a una solución en 1,4-dioxano (2.0 mililitros) de [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (86.0 miligramos, 0.210 milimoles), y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para

proporcionar el clorhidrato de (3S)-3-amino-4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol como un aceite incoloro. Este producto se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin purificación.

5 El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (48.0 miligramos, 0.250 milimoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (34.0 miligramos, 0.250 milimoles), y N-metil-morfolina (0.0930 mililitros, 0.840 milimoles), se agregaron a una solución en cloruro de metileno (4.0 mililitros) del compuesto resultante y ácido
10 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (40.0 miligramos, 0.210 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en dietil-éter, y entonces la sustancia sólida se recolectó mediante
15 filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (62.0 miligramos, rendimiento del 62 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

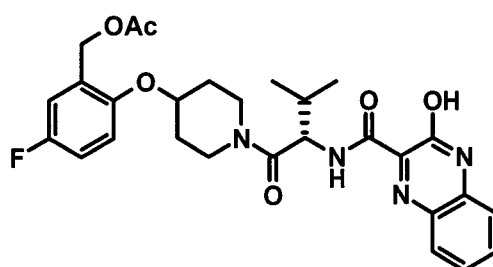
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (1H, s), 9.74 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.41-7.38 (2H, m), 7.15-7.10 (2H, m), 7.04-7.01 (2H, m), 5.11 (1H, m), 4.93 (1H, s), 4.62-4.58 (1H, m),
20 4.02-3.93 (2H, m), 3.57-3.53 (1H, m), 3.32-3.30 (1H, m), 2.01-1.98 (1H, m), 1.93-1.89 (1H, m), 1.70-1.68 (1H, m), 1.53-1.49 (1H, m), 1.24 (3H, s), 1.17 (3H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 2975, 1685, 1625, 1505, 1205.

HRMS (ESI, m/z): 483.2050 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_5$:
25 483.2043).

Análisis calculado para $C_{24}H_{27}FN_4O_5 \cdot 0.2H_2O$: C, 61.77; H, 5.68; N, 11.53; F, 3.91. Encontrado: C, 61.73; H, 5.51; N, 11.59; F, 4.14.

5 Ejemplo 70



10

Acetato de 5-fluoro-2-[(1-{N-[(3-hidroxi-quinoxalin-2-il)-carbonil]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-bencilo

Ejemplo 70-1

Acetato de 2-({1-[N-(terbutoxi-carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-oxi)-5-fluoro-bencilo

15

Una solución en tolueno de hidruro de di-isobutil-aluminio (0.990 M, 13.6 mililitros, 13.5 milimoles) se agregó lentamente por goteo a una solución en tetrahidrofurano (50 mililitros) de 4-(4-fluoro-2-metoxi-carbonil-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.59 gramos, 4.50 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 0°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se agregaron en secuencia una solución acuosa de sal de Rochelle y acetato de etilo, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se extrajo con acetato de etilo, y entonces el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua y solución salina. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces el residuo resultante de la concentración se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-(4-fluoro-2-hidroxi-metil-fenoxi)-

20

25

piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.13 gramos, rendimiento del 77 por ciento) como un aceite incoloro.

Se agregó anhídrido acético (0.304 mililitros, 3.24 milimoles) a una solución en piridina (5 mililitros) del compuesto resultante (350 miligramos, 1.08 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el 4-(2-acetoxi-metil-4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (396 miligramos) como un aceite incoloro.

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de acetato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-bencilo (328 miligramos) se obtuvo a partir del compuesto resultante (396 miligramos, 1.08 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (328 miligramos, 1.08 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (352 miligramos, 1.62 milimoles), para proporcionar el acetato de 2-({1-[N-(terbutoxi-carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-oxi)-5-fluoro-bencilo (475 miligramos, rendimiento del 94 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.08 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.9 Hz), 6.99-6.96 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=9.0 Hz, 4.3 Hz), 5.35 (1H, d, J=9.0 Hz), 5.14 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.58-4.48 (2H, m), 3.88-3.48 (4H, m), 2.11 (3H, s), 1.99-1.81 (5H, m), 1.47-1.44 (9H, m), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 467 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 70-2**

Acetato de 5-fluoro-2-[(1-{N-[(3-hidroxi-quinoxalin-2-il)-carbonil]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-bencilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de acetato de 5-fluoro-2-[(1-valil-piperidin-4-il)-oxi]-bencilo (410 miligramos) se obtuvo a partir del acetato de 2-({1-[N-(terbutoxi-

carbonil)-L-valil]-piperidin-4-il}-oxi)-5-fluoro-bencilo (475 miligramos, 1.02 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (230 miligramos, 0.571 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (163 miligramos, 0.856 milimoles), para
5 proporcionar el compuesto del título deseado (240 miligramos, rendimiento del 78 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

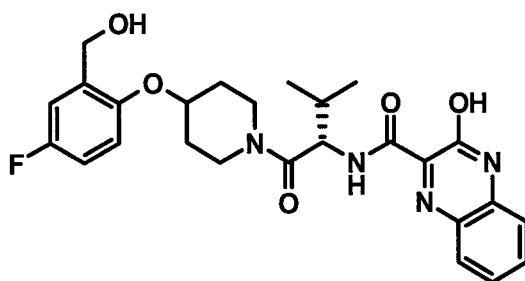
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.57 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.86-7.85 (1H, m), 7.64-7.62 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.19-7.15 (3H, m), 5.07 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.91 (1H, m), 4.71 (1H, brs), 4.10
10 (1H, brs), 3.70-3.54 (4H, m), 2.08-1.60 (8H, m), 0.95 (6H, t, $J=5.9$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1640, 1495, 1225, 1030.

MS (ESI, m/z): 539 ($M+H$) $^+$, 561 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 561.2138 (Calculado para $C_{28}H_{31}FN_4NaO_6$: 561.2125).

Ejemplo 71



15

N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(hidroxi-metil)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (3 mililitros) se
20 agregó a una solución en tetrahidrofurano (3.0 mililitros) de 5-fluoro-2-[(1-{N-[(3-hidroxi-quinoxalin-2-il)-carbonil]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo (120 miligramos, 0.223 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Bajo enfriamiento con hielo, la solución de la reacción se vertió en
25 una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción

con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua y solución salina. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se concentró, para proporcionar el compuesto del título deseado (84.0 miligramos, rendimiento del 76 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

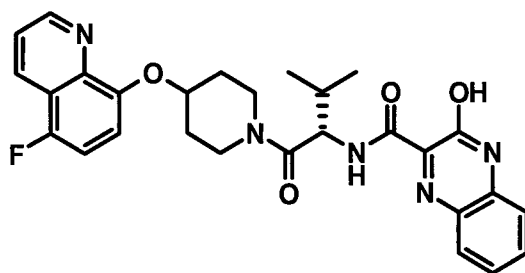
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.82 (1H, s), 9.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.64 (1H, m), 7.39-7.37 (2H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 7.07-6.98 (2H, m), 5.19-5.18 (1H, m), 4.92 (1H, dd, $J=14.7$ Hz, 6.5 Hz), 4.64 (1H, brs), 4.53-4.51 (2H, m), 3.85-3.37 (4H, m), 2.10-1.58 (5H, m), 0.95 (6H, t, $J=5.9$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1635, 1490, 1195, 1045.

MS (ESI, m/z): 497 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 519.2026 (Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{NaO}_5$: 519.2019).

Ejemplo 72



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 72-1

4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-1, el 4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.14 gramos, rendimiento del 90 por ciento) se obtuvo a partir del 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (740 miligramos, 3.68 milimoles), y 5-fluoro-8-hidroxi-quinolina (600 miligramos, 3.68 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.99 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 1.5 Hz),

8.40 (1H, dd, J=8.3 Hz, 1.5 Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.8 Hz, 4.2 Hz), 7.12 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.3 Hz, 4.9 Hz), 4.72-4.67 (1H, m), 3.95 (2H, brs), 3.22-3.17 (2H, m), 2.09-2.05 (2H, m), 1.94-1.91 (2H, m), 1.47-1.45 (9H, m).

5 MS (FAB, m/z): 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 72-2

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 5-
10 fluoro-8-[(piperidin-4-il)-oxi]-quinolina (1.02 gramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.14 gramos, 3.29 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (720 miligramos, 2.26 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (588 miligramos, 2.71 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (772 miligramos, rendimiento del 77 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.99 (1H, dd, J=4.2 Hz, 1.5 Hz), 8.42 (1H, dd, J=8.4 Hz, 1.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J=8.4 Hz, 4.2 Hz), 7.17-7.06 (2H, m), 5.38-5.36 (1H, m), 4.82-4.80 (1H, m), 4.55-4.52
15 (1H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.56-3.42 (2H, m), 2.18-1.93 (5H, m), 1.45-1.45 (9H, m), 0.99 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.90 (3H, t, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 72-3

20 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (725 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-
25 [(5-fluoro-quinolin-8-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-

carbamato de terbutilo (772 miligramos, 1.73 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (200 miligramos, 0.478 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (136 miligramos, 0.717 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (160 miligramos, rendimiento del 65 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

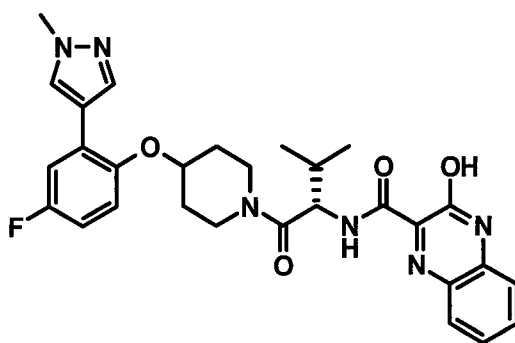
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.81 (1H, brs), 9.66 (1H, brs), 8.98 (1H, dd, $J=4.2$ Hz, 1.5 Hz), 8.45 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 1.5 Hz), 7.85 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 4.2 Hz), 7.66-7.63 (2H, m), 7.38-7.36 (4H, m), 4.95-4.91 (2H, m), 4.03-4.01 (2H, m), 3.59-3.33 (2H, m), 2.09-1.68 (5H, m), 0.97 (6H, t, $J=7.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1630, 1530, 1475, 1255, 1090.

MS (ESI, m/z): 518 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 518.2191 (Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_4$: 518.2203).

Ejemplo 73



N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 73-1

4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregaron en secuencia carbonato de potasio (775 miligramos, 5.61 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (108 miligramos, 0.0935 milimoles) a una solución mixta en 1,2-dimetoxietano/agua (5.0 mililitros, 4:4, volumen/volumen) de 4-(2-bromo-4-

fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (350 miligramos, 0.935 milimoles), y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (233 miligramos, 1.12 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante la noche bajo calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (253 miligramos, rendimiento del 72 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.83 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 7.20-7.16 (1H, m), 6.91-6.83 (2H, m), 4.45-4.43 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.74-3.72 (2H, m), 3.28-3.21 (2H, m), 1.94-1.88 (2H, m), 1.74-1.69 (2H, m), 1.47-1.46 (9H, m).

MS (FAB, m/z): 376 ($M+H$) $^+$.

15 **Ejemplo 73-2**

[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidina (210 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo como un sólido blanco. El compuesto resultante (210 miligramos, 0.674 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (176 miligramos, 0.809 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

metil-propil]-carbamato de terbutilo (158 miligramos, rendimiento del 49 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.83 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=11.3 Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 5.33 (1H, t, J=8.6 Hz), 4.53-4.47 (2H, m), 3.95 (3H, s), 3.79-3.60 (2H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 2.05-1.80 (5H, m), 1.45-1.42 (9H, m), 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 73-3

10 N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

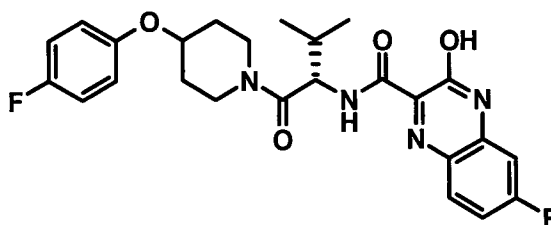
De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (137 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (158 miligramos, 0.333 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (70.0 miligramos, 0.170 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (49.0 miligramos, 0.256 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (92.0 miligramos, rendimiento del 99 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.80 (1H, brs), 9.54 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.13 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.93 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J=16.0 Hz, 7.6 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J=10.0 Hz, 2.9 Hz), 7.39-7.37 (2H, m), 7.18-7.16 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 4.94-4.91 (1H, m), 4.71-4.68 (1H, m), 4.02-3.87 (2H, m), 3.86 (3H, d, J=12.9 Hz), 3.53-3.16 (2H, m), 2.18-1.54 (5H, m), 1.05-0.85 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1210.

MS (ESI, m/z): 569 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 569.2304 (Calculado para C₂₉H₃₁FN₆NaO₄: 569.2288).

Ejemplo 74

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-6-fluoro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 74-1

6-fluoro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxilato de etilo

La 4-fluoro-2-nitro-anilina (672 miligramos, 4.31 milimoles), y ceto-malonato de dietilo (500 miligramos, 2.87 milimoles) se disolvieron en etanol (30 mililitros), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Subsiguientemente, se agregó dihidrato de cloruro de estaño (II) (1.62 gramos, 7.18 milimoles), y se llevó a cabo una agitación adicional durante la noche. La solución de la reacción se concentró hasta 5.0 mililitros bajo presión reducida, y se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con cloruro de metileno, el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 6-fluoro-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-2-carboxilato de etilo (105 miligramos, rendimiento del 16 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

Se agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (66.0 miligramos, 0.290 milimoles) a una solución en cloruro de metileno (3.0 mililitros) del compuesto resultante (59.0 miligramos, 0.248 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3

horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

5 La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 6-fluoro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxilato de etilo (52.0 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) como un sólido blanco.

10 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.68 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.45-7.43 (2H, m), 4.57 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 1.49 (3H, t, $J=7.0$ Hz).

MS (FAB, m/z): 237 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 74-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-6-fluoro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó monohidrato de hidróxido de litio (32.0 miligramos, 0.773 milimoles) a una solución acuosa (2.0 mililitros) de 6-fluoro-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxilato de etilo (73.0 miligramos, 0.309 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Bajo enfriamiento con hielo, la solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, seguido por secado, para proporcionar el ácido 6-fluoro-3-hidroxi-2-quinoxalin-carboxílico (52.0 miligramos, rendimiento del 81 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

20 El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (72.0 miligramos, 0.375 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (51.0 miligramos, 0.375 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) del compuesto resultante (52.0 miligramos, 0.250 milimoles), y (2S)-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (74.0 miligramos,

25

0.250 milimoles), a temperatura ambiente, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de cloruro de metileno/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (90.0 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

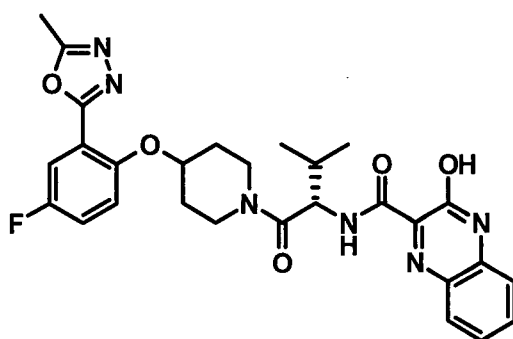
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.86 (1H, brs), 9.46 (1H, brs), 7.72 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.57-7.55 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 4.6 Hz), 7.13-7.11 (2H, m), 7.04-7.00 (2H, m), 4.90 (1H, dd, $J=13.2$ Hz, 7.3 Hz), 4.60-4.59 (1H, m), 3.93-3.90 (2H, m), 3.49-3.31 (2H, m), 2.09-1.91 (3H, m), 1.66-1.55 (2H, m), 0.94 (6H, t, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1640, 1505, 1245, 1205.

MS (ESI, m/z): 507 ($M+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 507.1804 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{NaO}_4$: 507.1819).

Ejemplo 75



N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 75-1

5 2-[(1-{N-[(benciloxi-carbonil)-amino]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-5-fluoro-benzoato de metilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 5-fluoro-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-benzoato de metilo (985 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del 4-[4-fluoro-2-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.20
10 gramos, 3.40 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (985 miligramos, 3.40 milimoles) se condensó con N-(benciloxi-carbonil)-L-valina (1.02 gramos, 4.07 milimoles), para proporcionar el 2-[(1-{N-[(benciloxi-carbonil)-amino]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-5-fluoro-benzoato de metilo (1.49 gramos, rendimiento del 90 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.53 (1H, dd, J=8.6 Hz, 3.0 Hz), 7.35-7.32 (5H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=8.6 Hz, 4.3 Hz), 5.62 (1H, t, J=8.0 Hz), 5.10-5.09 (2H, m), 4.62-4.55 (2H, m), 4.01-3.98 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.88-3.53 (3H, m), 1.93-1.89 (5H, m),
15 0.99 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (FAB, m/z): 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 75-2

{{(1S)-1-[(4-{2-[(2-acetil-hidrazino)-carbonil]-4-fluoro-fenoxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de bencilo

20 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (30 mililitros) se agregó a una solución en tetrahidrofurano (30 mililitros) de 2-[(1-{N-[(benciloxi-carbonil)-amino]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-5-fluoro-benzoato de metilo (1.23 gramos, 2.53 milimoles), y la mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Bajo
25 enfriamiento con hielo, la solución de la reacción se vertió en una

solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y entonces se concentró, para proporcionar el ácido 2-[(1-{N-[(benciloxi-carbonil)-amino]-L-valil}-piperidin-4-il)-oxi]-5-fluoro-benzoico (840 miligramos).

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (512 miligramos, 2.67 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (361 miligramos, 2.67 milimoles) se agregaron a una solución en tetrahidrofurano (25 mililitros) del compuesto resultante (840 miligramos, 1.78 milimoles), y acetohidrazida (198 miligramos, 2.67 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el {(1S)-1-[(4-{2-[(2-acetil-hidrazino)-carbonil]-4-fluoro-fenoxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de bencilo (854 miligramos, rendimiento del 91 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 10.82-10.74 (1H, m), 9.33-9.23 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=8.6 Hz, 3.0 Hz), 7.35-7.33 (5H, m), 7.21-7.18 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=8.6 Hz, 4.3 Hz), 5.67 (1H, m), 5.11-5.10 (2H, m), 4.73-4.70 (1H, m), 4.58-4.56 (1H, m), 4.11-3.95 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 2.12 (3H, d, J=7.4 Hz), 1.97-1.79 (5H, m), 1.01 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, t, J=6.6 Hz).

Ejemplo 75-3

[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de bencilo

Se agregaron cloruro de p-toluen-sulfonilo (420 miligramos, 0.874 milimoles), y trietil-amina (0.244 mililitros, 1.75 milimoles), a una solución en cloruro de metileno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-{2-[(2-acetil-hidrazino)-carbonil]-4-fluoro-fenoxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de bencilo (420 miligramos, 0.795 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Bajo enfriamiento con hielo, la solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de bencilo (227 miligramos, rendimiento del 56 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.69-7.63 (1H, m), 7.36-7.31 (5H, m), 7.19-7.16 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.6 Hz, 4.3 Hz), 5.60 (1H, d, J=8.6 Hz), 5.09 (2H, s), 4.72-4.67 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J=8.6 Hz, 5.7 Hz), 4.07-3.49 (4H, m), 2.60 (3H, s), 1.97-1.91 (5H, m), 0.99 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, t, J=6.6 Hz).

Ejemplo 75-4

N-[(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre

carbón (193 miligramos) a una solución en metanol (10 mililitros) de [(1S)-1-({4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de bencilo (464 miligramos, 0.909 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de la reacción se filtró con Celite, y el filtrado se concentró, para proporcionar la (2S)-1-{4-[4-fluoro-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (334 miligramos, rendimiento del 98 por ciento) como cristales blancos.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (126 miligramos, 0.657 milimoles), y el monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (89.0 miligramos, 0.657 milimoles) se agregaron a una solución en cloruro de metileno (5.0 mililitros) del compuesto resultante (165 miligramos, 0.438 milimoles), y ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (125 miligramos, 0.657 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se vertió en una solución acuosa de ácido clorhídrico 2N, seguido por extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), el residuo resultante de la concentración se suspendió en un solvente mixto de cloruro de metileno/dimetil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (217 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.82 (1H, brs), 9.50 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.86 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.65-7.63 (2H, m), 7.49-7.36 (4H,

m), 4.94-4.85 (2H, m), 3.71-3.61 (4H, m), 2.55 (3H, d, J=12.9 Hz), 1.96-1.84 (5H, m), 0.97-0.93 (6H, m).

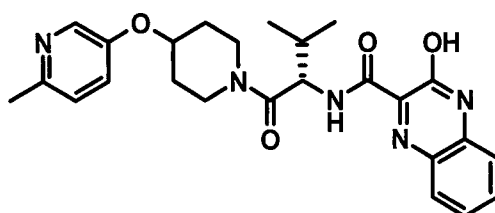
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1640, 1540, 1480, 1265.

MS (ESI, m/z): 571 (M+Na)⁺.

5 HRMS (ESI, m/z): 571.2075 (Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{NaO}_5$: 571.2081).

Ejemplo 76

10



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 76-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

15

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de [(1S)-4-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), 5-hidroxi-2-metil-piridina (404 miligramos, 3.66 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo durante 4 días. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, seguido por lavado en

20 en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se extrajo con ácido clorhídrico 1N. Se utilizó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5N para hacer básica la capa acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se secó

25 sobre sulfato de sodio anhidro, y la capa orgánica se concentró, para

proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (980 miligramos, rendimiento del 72 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.20 (1H, s), 7.14-7.07 (2H, m), 5.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.56-4.48 (2H, m), 3.82-3.46 (4H, m), 2.50 (3H, s), 1.99-1.80 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J = 6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 76-2

10 Diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina (907 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (980 miligramos, 2.50 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8.52 (1H, s), 8.21-8.18 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.96 (1H, s), 4.38 (1H, d, J=4.3 Hz), 4.12-3.43 (4H, m), 2.71 (3H, s), 2.24-2.03 (3H, m), 1.93-1.74 (2H, m), 1.11 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 76-3

20 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (228 miligramos, rendimiento del 90 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(6-metil-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.549 milimoles) como un sólido amarillo.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.73 (1H, br s), 10.04 (1H, br s), 8.23 (1H,

dd, J=8.8 Hz, 2.9 Hz), 8.00 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.4 Hz),
7.55 (1H, br s), 7.41-7.37 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd,
J=8.6 Hz, 4.7 Hz), 5.10-5.05 (1H, m), 4.63-4.57 (1H, m), 4.03-3.68
(4H, m), 2.51 (3H, d, J=2.3 Hz), 2.40-1.87 (5H, m), 1.14-1.09 (6H,
5 m).

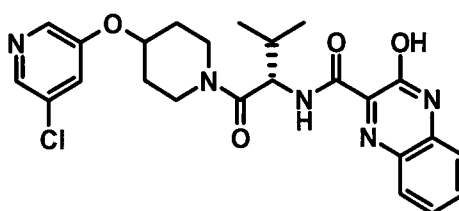
IR (KBr) cm^{-1} : 3440, 2960, 1685, 1635, 1525.

MS (ESI, m/z): 464 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 464.2316 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$:
464.2298).

10 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 63.54; H, 6.40;
N, 14.82. Encontrado: C, 63.76; H, 6.13; N, 14.80.

Ejemplo 77



N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-
metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 77-1

15 [(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-
propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-1-({4-[(5-cloro-
piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de
terbutilo (253 miligramos, rendimiento del 18 por ciento) se obtuvo a
partir del [(1S)-1-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-
20 carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), y 3-cloro-5-
hidroxi-piridina (474 miligramos, 3.66 milimoles) como una sustancia
amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl_3) δ : 8.21 (2H, s), 7.24-7.22 (1H, m), 5.34-5.32
(1H, m), 4.64-4.48 (2H, m), 3.87-3.53 (4H, m), 2.05-1.86 (5H, m),
25 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 77-2

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

5 De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (236 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (253 miligramos,
10 0.614 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8.56-8.51 (2H, m), 8.21-8.19 (1H, m), 4.97 (1H, s), 4.38 (1H, s), 4.10-3.45 (4H, m), 2.23-1.77 (5H, m), 1.12 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 312 (M+H)⁺.

Ejemplo 77-3

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (189 miligramos, rendimiento del 64 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (236 miligramos,
15 0.613 milimoles) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 12.35 (1H, br s), 10.18 (1H, br s), 8.25-8.22 (2H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.64-7.22 (4H, m), 5.10-5.05 (1H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.03-3.66 (4H, m), 2.35-1.88 (5H, m), 1.14-1.09
20 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1685, 1640, 1520, 1420.

MS (ESI, m/z): 484 (M+H)⁺.

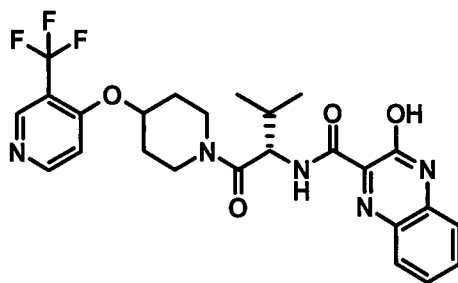
HRMS (ESI, m/z): 506.1579 (Calculado para C₂₄H₂₆ClN₅NaO₄: 506.1571).

25 Análisis calculado para C₂₄H₂₆ClN₅O₄: C, 59.56; H, 5.42; N,

14.47; Cl, 7.33. Encontrado: C, 59.63; H, 5.32; N, 14.51; Cl, 7.64.

Ejemplo 78

5



3-hidroxi-N-((1S)-2-metil-1-[(4-[[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi]-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

10

Ejemplo 78-1

4-[[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15

El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.30 gramos, 5.78 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N-dimetilformamida (4.8 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (404 miligramos, 10.6 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, a 0°C, se agregó clorhidrato de 4-cloro-3-(trifluoro-metil)-piridina (1.00 gramos, 4.82 milimoles, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, y se utilizó ácido clorhídrico 1N para hacerla ácida, seguido por lavado con acetato de etilo. Se utilizó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N para hacer básica la capa acuosa, seguida por extracción con acetato de etilo, y entonces el extracto se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y subsiguientemente se concentró para proporcionar el 4-[[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (884 miligramos, rendimiento del 53 por ciento) como un aceite incoloro.

20

25

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8.70 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=4.7 Hz), 6.90 (1H, d, J=4.7 Hz), 4.79-4.76 (1H, m), 3.65-3.60 (2H, m), 3.50-3.46

(2H, m), 1.92-1.87 (4H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 78-2

5 {(1S)-2-metil-1-[(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-piperidin-1-il)-
carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 29-2, el {(1S)-2-metil-1-[(4-{
[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-
carbamato de terbutilo (610 miligramos, rendimiento del 54 por
ciento) se obtuvo a partir del 4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-
10 piperidin-1-carboxilato de terbutilo (884 miligramos, 2.55 milimoles)
como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.72 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=4.7
Hz), 6.90 (1H, d, J=4.7 Hz), 5.32 (1H, d, J=7.4 Hz), 4.89-4.84 (1H,
m), 4.49 (1H, dd, J=7.2 Hz, 4.5 Hz), 4.22-3.98 (1H, m), 3.76-3.29
(3H, m), 2.02-1.91 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.99-0.88 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 78-3

Diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-
il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina

De una manera análoga al Ejemplo 29-3, el diclorhidrato de
15 (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-piperidin-
1-il)-butan-2-amina (583 miligramos, rendimiento del 100 por ciento)
se obtuvo a partir del {(1S)-2-metil-1-[(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-
il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (610
miligramos, 1.37 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

20 ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 9.10 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.0 Hz), 8.02
(1H, dd, J=10.2 Hz, 7.0 Hz), 5.46-5.37 (1H, m), 4.40 (1H, t, J=5.5
Hz), 4.07-3.52 (4H, m), 2.24-1.90 (5H, m), 1.14-1.02 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 78-4

25 3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-

piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 29-4, el compuesto del título deseado (152 miligramos, rendimiento del 61 por ciento) se obtuvo a partir del diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[3-(trifluoro-metil)-piridin-4-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (200 miligramos, 0.478 milimoles) como un sólido incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12.21 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 8.74-8.64 (2H, m), 8.06-8.00 (1H, m), 7.63-7.22 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 5.10-5.03 (1H, m), 4.93-4.88 (1H, m), 4.41-3.33 (4H, m), 2.34-2.01 (5H, m), 1.15-1.10 (6H, m).

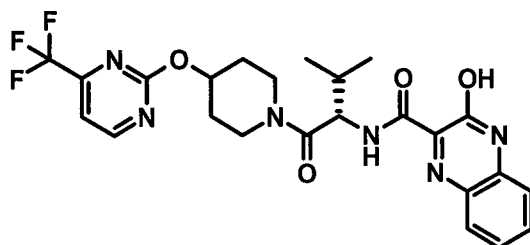
IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 2965, 1690, 1645, 1600.

MS (ESI, m/z): 518 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 540.1825 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{NaO}_4$: 540.1835).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: C, 58.02; H, 5.06; N, 13.53; F, 11.01. Encontrado: C, 57.77; H, 4.93; N, 13.48; F, 11.19.

Ejemplo 79



3-hidroxi-N-((1S)-2-metil-1-[(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 79-1

{{(1S)-2-metil-1-[(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el {(1S)-2-metil-1-[(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (2.74 gramos, rendimiento del 92 por ciento) se obtuvo a partir de la 2-cloro-4-(trifluoro-metil)-pirimidina (0.883

mililitros, 7.32 milimoles), y {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (2.00 gramos, 6.66 milimoles) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8.80 (1H, d, J=4.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.41-5.33 (2H, m), 4.53 (1H, dd, J=8.8 Hz, 6.0 Hz), 4.04-3.49 (4H, m), 2.16-1.89 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.00 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.92 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 79-2

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (2.48 gramos) se obtuvo a partir del {(1S)-2-metil-1-[(4-{[4-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (2.74 gramos, 6.14 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (200 miligramos, 0.522 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (136 miligramos, 0.784 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (240 miligramos, rendimiento del 92 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

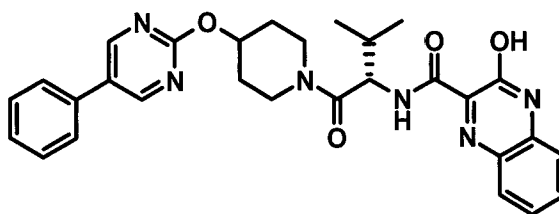
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.86 (1H, brs), 9.56 (1H, brs), 9.03 (1H, t, J=4.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J=6.4 Hz, 3.2 Hz), 7.67-7.66 (2H, m), 7.42-7.40 (2H, m), 5.33-5.32 (1H, m), 4.95 (1H, q, J=8.0 Hz), 4.05-3.90 (2H, m), 3.59-3.40 (2H, m), 2.06-1.74 (5H, m), 1.12-0.97 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1645, 1425, 1155.

MS (ESI, m/z): 519 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 519.1956 (Calculado para C₂₄H₂₆F₃N₆O₄: 519.1967).

Ejemplo 80



- 5 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 80-1

4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el 4-[(5-bromo-
10 pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.10 gramos, rendimiento del 44 por ciento) se obtuvo a partir de la 5-bromo-2-cloro-pirimidina (2.84 gramos, 13.3 milimoles), y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.68 gramos, 13.3 milimoles) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.48 (2H, s), 5.10-5.06 (1H, m), 3.76-3.75 (2H, m), 3.29-3.23 (2H, m), 1.94-1.94 (2H, brn), 1.77-1.74 (2H, m), 1.42 (9H, s).

MS (EI, m/z): 355 (M) $^+$.

Ejemplo 80-2

4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15 Se agregaron en secuencia carbonato de potasio (1.73 gramos, 12.5 milimoles), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (242 miligramos, 0.0209 milimoles) a una solución mixta en 1,2-dimetoxi-etano/agua (5.0 mililitros, 4:1, volumen/volumen) de 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (750 miligramos, 2.09 mili-
20 moles), y ácido fenil-borónico (382 miligramos, 3.14 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante la noche bajo calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua, seguida por extracción con acetato de
25 etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua, una solución

acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de
 5 preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 40+M), para proporcionar el 4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (584 miligramos, rendimiento del 79 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.68 (2H, s), 7.45-7.40 (5H, m),
 10 5.23-5.18 (1H, m), 3.80-3.79 (2H, m), 3.33-3.26 (2H, m), 2.01-1.99 (2H, m), 1.83-1.80 (2H, m), 1.41 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 80-3

[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 5-fenil-2-[(piperidin-4-il)-oxi]-pirimidina (0.476 miligramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (580 miligramos, 1.63 milimoles) como un sólido incoloro. El
 15 compuesto resultante (476 miligramos, 1.63 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (532 miligramos, 2.45 milimoles), para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (740 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.68 (2H, s), 7.48-7.40 (5H, m), 5.32 (2H, s), 4.49 (1H, dd, J=7.2 Hz, 3.6 Hz), 3.76-3.62 (4H, m), 2.02-1.89 (5H, m), 1.41 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 397 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 80-4

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-
 5 amina (0.636 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-fenil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (740 miligramos, 1.63 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (200 miligramos, 0.512 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (136 mili-
 10 gramos, 0.784 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (130 miligramos, rendimiento del 48 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

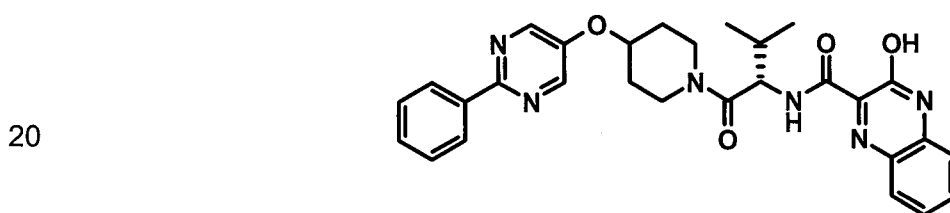
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.86 (1H, brs), 9.60 (1H, brs), 8.97 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.54 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.45-7.40 (3H, m), 5.34-5.32 (1H, br m), 4.96 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 4.11-3.99 (2H, m), 3.65-3.28 (2H, m), 2.06-1.75 (5H, m), 1.07 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.99 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1685, 1635, 1525, 1440, 1370.

MS (ESI, m/z): 527 ($M+H$) $^+$.

15 HRMS (ESI, m/z): 527.2422 (Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$: 527.2406).

Ejemplo 81



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-fenil-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 81-1

25 [(1S)-1-({4-[(2-cloro-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el [(1S)-1-({4-[(2-cloro-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (575 miligramos, rendimiento del 42 por
5 ciento) se obtuvo a partir de la 2-cloro-5-fluoro-pirimidina (452 miligramos, 3.66 milimoles), y 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 3.32 milimoles) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.29 (2H, s), 5.33 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.65-4.60 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J=9.2 Hz, 5.6 Hz), 3.75-3.57
10 (4H, m), 1.96-1.88 (5H, m), 1.40 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.87 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 81-2

[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-fenil-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 80-2, el [(1S)-2-metil-1-({4-[(2-fenil-piperidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (297 miligramos, rendimiento del 94 por ciento) se
15 obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(2-cloro-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (280 miligramos, 8.92 milimoles), y ácido fenil-borónico (163 miligramos, 1.34 milimoles) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.47 (2H, s), 8.34-8.32 (2H, m), 7.47-7.45 (3H, m), 5.32 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 4.48
20 (1H, dd, J=9.2 Hz, 5.6 Hz), 3.89-3.47 (4H, m), 2.09-1.87 (5H, m), 1.43 (9H, s), 0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.88 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 81-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-fenil-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

25 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-

3-metil-1-oxo-1-{4-[(2-fenil-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (255 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(2-fenil-piperidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (297 miligramos, 0.653 milimoles) como un sólido blanco.

5 El compuesto resultante (127 miligramos, 0.325 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (93.0 miligramos, 0.487 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el compuesto del título deseado (80.0 miligramos, rendimiento del 47 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.86 (1H, brs), 9.66 (1H, brs), 8.75 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 8.34 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.88 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.66 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.53-7.52 (3H, m), 7.41-7.39 (2H, m), 4.96-4.93 (2H, m), 4.05-3.95 (2H, m), 3.63-3.27 (2H, m), 2.11-2.07 (3H, m), 1.79-1.63 (2H, m), 0.99-0.98 (6H, m).

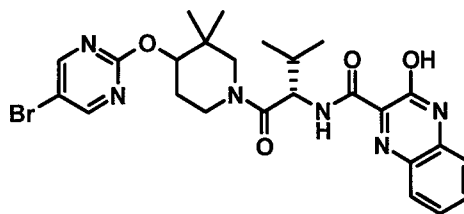
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1645, 1525, 1435, 1270.

MS (ESI, m/z): 527 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 527.2406 (Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$: 527.2406).

Ejemplo 82

15



20

N-[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 82-1

3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

25

Se agregaron yoduro de metilo (2.75 mililitros, 44.2 milimoles), e hidruro de sodio al 63 por ciento (2.29 gramos, 60.2 milimoles) a una solución en tetrahidrofurano (80 mililitros) de 4-oxo-piperidin-1-

carboxilato de terbutilo (4.00 gramos, 20.1 milimoles), a 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 60°C durante 5 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, seguida por extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y entonces la 5 capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., Si, 40+M), para proporcionar el 10 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.17 gramos, rendimiento del 48 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.76-3.74 (2H, brm), 3.47-3.45 (2H, brm), 2.52 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.53 (9H, s), 1.14 (6H, s).

MS (FAB, m/z): 228 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 82-2

4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó borohidruro de sodio (433 miligramos, 11.5 milimoles) a una solución en metanol (50 mililitros) de 3,3-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.17 gramos, 9.55 milimoles), a 15 0°C, bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción bajo enfriamiento con hielo, seguida por extracción con acetato de etilo, y lavado en secuencia con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución 20 salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, para proporcionar el 4-hidroxi-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2.19 gramos) como un aceite incoloro.

25 De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el 4-[(5-bromo-

pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.41 gramos, rendimiento del 67 por ciento) se obtuvo a partir del compuesto resultante (1.25 gramos, 5.45 milimoles), y 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1.58 gramos, 8.18 milimoles) como un sólido blanco.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.54 (2H, s), 4.90 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 4.0 Hz), 3.78 (1H, brs), 3.56 (1H, brs), 3.36-3.31 (1H, m), 3.05 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 1.98 (1H, brs), 1.78 (1H, brs), 1.49 (9H, s), 1.07 (3H, s), 1.03 (3H, s).

MS (FAB, m/z): 411 ($M+H$) $^+$.

10 **Ejemplo 82-3**

[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 5-bromo-2-[(3,3-dimetil-piperidin-4-il)-oxi]-pirimidina (0.251 miligramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (300 miligramos, 0.777 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (251 miligramos, 0.777 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (253 miligramos, 1.16 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (322 miligramos, rendimiento del 85 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.49 (2H, s), 5.31-5.23 (1H, m), 4.90-4.85 (1H, m), 4.51-4.45 (1H, m), 4.09-4.05 (1H, m), 3.54-3.21 (3H, m), 2.09-1.74 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.05-0.85 (12H, m);

20 MS (FAB, m/z): 485 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 82-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

25 De una manera análoga al Ejemplo 1-3, el clorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-3-metil-1-

oxobutan-2- (280 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-1-({4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-3,3-dimetil-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (322 miligramos, 0.663 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (140 miligramos, 0.332 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (95.0 miligramos, 0.497 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (70.0 miligramos, rendimiento del 38 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

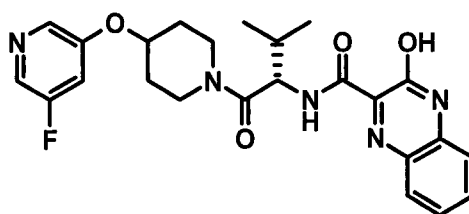
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.80 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 8.72 (2H, s), 7.83-7.82 (1H, m), 7.60 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35-7.34 (2H, m), 4.92-4.88 (2H, m), 3.73-3.01 (4H, m), 2.07-1.99 (3H, m), 0.95-0.90 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1640, 1540, 1425, 1325.

MS (ESI, m/z): 579 ($M+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 579.1329 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{NaO}_4$: 579.1331).

Ejemplo 83



N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 83-1

4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

El 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.04 gramos, 5.00 milimoles) se agregó a una suspensión en N,N-dimetil-formamida (5.0 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (229 miligramos, 6.00 milimoles), a 0°C , y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, a 0°C , se agregó 3,5-difluoro-piridina (645 miligramos, 5.50 milimoles), y la agitación

se llevó a cabo durante 16.5 horas. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.48 gramos, rendimiento del 99 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.16-8.11 (2H, m), 6.96 (1H, dt, $J=10.2, 2.3$ Hz), 4.52-4.47 (1H, m), 3.73-3.67 (2H, m), 3.39-3.33 (2H, m), 1.99-1.73 (4H, m), 1.47 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 297 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 83-2

[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5.0 mililitros) a una solución en etanol (10 mililitros) de 4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.48 gramos, 4.99 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el clorhidrato de 3-fluoro-5-(piperidin-4-iloxi)-piridina. Este producto se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin purificación.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (1.44 gramos, 7.49 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (50 mililitros) del compuesto resultante, N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (1.09 gramos, 4.99 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (810 miligramos, 5.99 milimoles), y N-metil-morfolina (2.75 mililitros, 25.0 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno, lavado en secuencia con una

solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el

5 [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.89 gramos, rendimiento del 96 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.16 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.96 (1H, dt, $J=10.2, 2.3$ Hz), 5.34-5.30 (1H, m), 4.64-4.55 (1H, m), 4.51-4.47 (1H, m), 3.87-3.48 (4H, m), 2.04-1.81 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

10

MS (ESI, m/z): 396 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 83-3

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (4.8 mililitros) a una solución en etanol (9.6 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.89 gramos, 4.78 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a

15 temperatura ambiente durante 2 días. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.85 gramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

20 ^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.65-8.63 (2H, m), 8.34 (1H, dt, $J=10.3, 2.2$ Hz), 5.06-4.94 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.13-3.45 (4H, m), 2.23-1.80 (5H, m), 1.13-1.02 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 296 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 83-4

25 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (156 miligramos, 0.815 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.4 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-
5 fluoro-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.543 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (106 miligramos, 0.543 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (88.1 miligramos, 0.652 milimoles), y N-metil-morfolina (0.299 mililitros, 2.72 milimoles), a temperatura ambiente, y la
10 agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (160 miligramos, rendimiento del 63 por ciento) como un sólido amarillo.

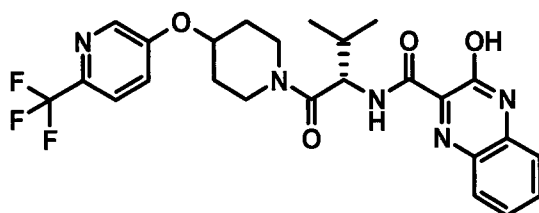
15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.56 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 8.20-7.99 (3H, m), 7.66-7.31 (3H, m), 7.02-6.96 (1H, m), 5.10-5.05 (1H, m), 4.70-4.61 (1H, m), 4.03-3.67 (4H, m), 2.39-1.89 (5H, m), 1.15-1.10 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1640, 1530, 1430.

20 MS (ESI, m/z): 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 490.1857 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 490.1867).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$: C, 61.66; H, 5.61; N, 14.98; F, 4.06. Encontrado: C, 61.44; H, 5.71; N, 14.87; F, 4.21.

Ejemplo 84

5

3-hidroxi-N-((1S)-2-metil-1-[(4-[[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi]-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 84-1

10 {(1S)-2-metil-1-[(4-[[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi]-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), 2-(trifluoro-metil)-piridin-5-ol (597 miligramos, 3.33 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a la misma temperatura durante 2 días. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el {(1S)-2-metil-1-[(4-[[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi]-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.11 gramos, rendimiento del 75 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

15

20

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.39 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.6 Hz, 2.7 Hz), 5.31 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.74-4.66 (1H, m), 4.51-4.48 (1H, m), 3.86-3.54 (4H, m), 2.06-1.84 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (3H, d, J=6.6 Hz).

25

MS (ESI, m/z): 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 84-2

Diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina

5 Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.5 mililitros) a una solución en etanol (5.0 mililitros) de {(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (1.11 gramos, 2.49 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la
10 reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (970 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.39 (1H, dd, J=9.0 Hz, 2.7 Hz), 7.76 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.35 (1H, d, J=4.7 Hz), 4.09-3.46 (5H, m), 2.21-1.77 (5H, m), 1.11 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, dd, J=6.8 Hz, 1.4 Hz).

MS (ESI, m/z): 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 84-3

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi}-
15 piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (137 miligramos, 0.717 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (4.8 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-
20 amina (200 miligramos, 0.478 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (93.7 miligramos, 0.478 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (77.5 miligramos, 0.574 milimoles), y N-metil-morfolina (0.263 mililitros, 2.39 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la
25 noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por

extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en
 secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de
 sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio
 anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo
 5 resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de
 sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de
 etanol/dietil-éter, y entonces la sustancia sólida se recolectó
 mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título
 deseado (145 miligramos, rendimiento del 59 por ciento) como un
 10 sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.08 (1H, brs), 10.15 (1H, brs),
 8.41 (1H, dd, $J=10.6$ Hz, 2.7 Hz), 8.02 (1H, brs), 7.66-7.30 (5H, m),
 5.09-5.04 (1H, m), 4.78-4.70 (1H, m), 4.10-3.64 (4H, m), 2.35-1.95
 (5H, m), 1.14-1.09 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1640, 1530, 1340.

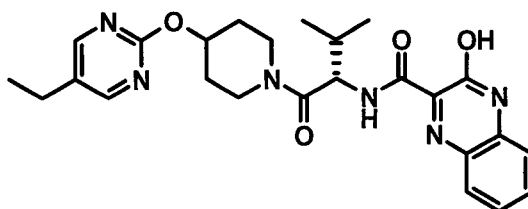
MS (ESI, m/z): 518 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 518.2016 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$:
 518.2015).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 57.03; H, 5.17;
 N, 13.30; F, 10.83. Encontrado: C, 56.82; H, 4.98; N, 13.03; F, 10.89.

15

Ejemplo 85



20

N-[(1S)-1-({4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-
 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 85-1

4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

25

Se agregó 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.04
 gramos, 5.00 milimoles) a una suspensión en N,N-dimetil-formamida

(5.0 mililitros) de hidruro de sodio al 60 por ciento (229 miligramos, 6.00 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 2-cloro-5-etil-pirimidina (0.689 mili-litros, 5.50 milimoles) a la solución de la reacción, a 0°C,
 5 y la agitación se llevó a cabo durante 1 hora adicional. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía
 10 en columna de gel de sílice, para proporcionar el 4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.03 gramos, rendimiento del 67 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.33 (2H, s), 5.18-5.12 (1H, m), 3.83-3.77 (2H, m), 3.34-3.27 (2H, m), 2.58 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.02-1.97 (2H, m), 1.84-1.76 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.25 (3H, t, J=7.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 308 (M+H)⁺, 252 (M+H-tBu)⁺, 208 (M+H-BOC)⁺.

Ejemplo 85-2

[(1S)-1-({4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (3.4 mililitros) a una
 15 solución en etanol (6.8 mililitros) de 4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.03 gramos, 3.35 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el
 20 diclorhidrato de 5-etil-2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina. Este producto se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin purificación.

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (964 miligramos, 5.03 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (34 mililitros) del compuesto resultante, N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (728 miligramos, 3.35 milimoles), monohidrato de
 25 1-hidroxi-benzotriazol (543 miligramos, 4.02 milimoles), y N-metil-

morfolina (1.11 mililitros, 10.1 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 6 días. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó en secuencia con una
 5 solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el
 10 [(1S)-1-({4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.20 gramos, rendimiento del 88 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.34 (2H, s), 5.38-5.35 (1H, m), 5.29-5.22 (1H, m), 4.53-4.49 (1H, m), 4.00-3.44 (4H, m), 2.59 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 2.10-1.84 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.97 (3H, dd, $J=6.8$ Hz, 2.2 Hz), 0.90-0.88 (3H, m).

MS (ESI, m/z): 407 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 85-3

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (3.0 mililitros) a una
 15 solución en etanol (6.0 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.20 gramos, 2.95 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-etil-
 20 pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (1.20 gramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.75-8.69 (2H, m), 5.54-5.47 (1H, m), 4.38 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 4.07-3.48 (4H, m), 2.75-2.69 (2H, m),
 25 2.21-1.86 (5H, m), 1.29 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.12 (3H, d, $J=7.0$ Hz),

1.03 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 85-4

N-[(1S)-1-({4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-

5 metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (152 miligramos, 0.633 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.3 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-etil-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.527 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (103 miligramos, 0.527 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (85.5 miligramos, 0.633 milimoles), y N-metil-morfolina (0.174 mililitros, 2.11 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y subsiguientemente la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (206 miligramos, rendimiento del 82 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.82-12.64 (1H, m), 10.19 (1H, brs), 8.36 (2H, d, J=6.3 Hz), 8.02 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.62-7.27 (3H, m), 5.32-5.07 (2H, m), 4.02-3.68 (4H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 2.34-1.96 (5H, m), 1.29-1.24 (3H, m), 1.14-1.09 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1525, 1435.

MS (ESI, m/z): 479 (M+H)⁺.

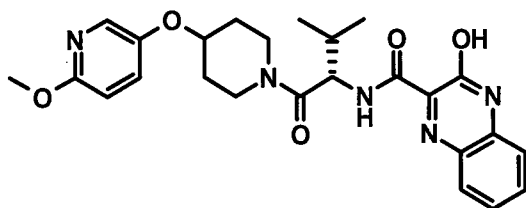
25 HRMS (ESI, m/z): 501.2226 (Calculado para C₂₅H₃₀N₆ONaO₄:

501.2219).

Análisis calculado para $C_{25}H_{30}N_6O_4$: C, 62.75; H, 6.32; N, 17.56. Encontrado: C, 62.78; H, 6.30; N, 17.45.

Ejemplo 86

5



10

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 86-1

[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

15

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (0.690 mililitros, 1.31 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (5.0 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (329 miligramos, 1.09 milimoles), 6-metoxi-piridin-3-ol (137 miligramos, 1.09 milimoles), y trifenil-fosfina (345 miligramos, 1.31 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 6 días. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, seguido por lavado en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (273 miligramos, rendimiento del 61 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

20

25

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.84 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=9.0$, 2.7 Hz), 6.70 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=9.0$ Hz),

4.51-4.38 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.88-3.42 (4H, m), 2.02-1.78 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98-0.88 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 86-2

5 Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.0 mililitros) a una solución en etanol (2.0 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo
10 (273 miligramos, 0.669 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (270 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8.19-8.13 (2H, m), 7.51-7.48 (1H, m), 4.82-4.73 (1H, m), 4.37 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.16 (3H, s), 4.09-3.43 (4H, m), 2.21-1.75 (5H, m), 1.11 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.02 (3H, d, J=6.6 Hz).

MS (ESI, m/z): 308 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 86-3

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (193 miligramos, 1.00 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (6.7 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (255 miligramos, 0.669 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (131 miligramos, 0.669 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (109 miligramos, 0.803 milimoles), y N-metil-morfolina
20 (0.221 mililitros, 2.68 milimoles), a temperatura ambiente, y la
25

agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una
 5 solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y subsiguientemente la sustancia sólida se recolectó mediante
 10 filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (253 miligramos, rendimiento del 79 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.54 (1H, brs), 10.16 (1H, brs), 8.02-7.98 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=7.4$ Hz, 2.7 Hz), 7.61-7.22 (4H, m), 6.71 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.3 Hz), 5.10-5.05 (1H, m), 4.49-4.44 (1H, m), 3.91-3.74 (7H, m), 2.36-1.90 (5H, m), 1.26-1.09 (6H, m).

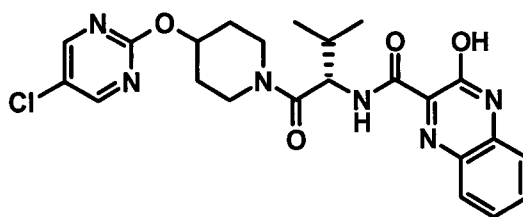
IR (KBr) cm^{-1} : 3430, 2945, 1685, 1640, 1490.

MS (ESI, m/z): 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 502.2078 (Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{NaO}_5$: 502.2066).

15 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5$: C, 62.62; H, 6.10; N, 14.60. Encontrado: C, 62.42; H, 6.07; N, 14.58.

Ejemplo 87



20

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 87-1

25 [(1S)-1-({4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), clorhidrato de 5-cloro-2-hidroxi-pirimidina (612 miligramos, 3.66 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y entonces la capa orgánica se lavó en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-1-({4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (517 miligramos, rendimiento del 38 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.45 (2H, s), 5.36-5.18 (2H, m), 4.52-4.48 (1H, m), 3.98-3.50 (4H, m), 2.10-1.83 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 0.89 (3H, dd, $J=6.6$ Hz, 2.7 Hz).

MS (ESI, m/z): 413 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 87-2

Diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.3 mililitros) a una solución en etanol (2.6 mililitros) de [(1S)-1-({4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (517 miligramos, 1.25 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-

amina (456 miligramos, rendimiento del 94 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.59 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 5.36-5.28 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.07-3.46 (4H, m), 2.23-1.77 (5H, m), 1.11 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

MS (ESI, m/z): 313 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 87-3

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (149 miligramos, 0.778 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.2 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-1-{4-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.519 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (102 miligramos, 0.519 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (84.1 miligramos, 0.622 milimoles), y N-metil-morfolina (0.285 mililitros, 2.59 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y entonces la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (198 miligramos, rendimiento del 79 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.52 (1H, brs), 10.17 (1H, brs), 8.47-8.46 (2H, m), 8.05-8.00 (1H, m), 7.63-7.26 (3H, m), 5.30-5.06

(2H, m), 4.08-3.63 (4H, m), 2.35-1.91 (5H, m), 1.14-1.09 (6H, m).

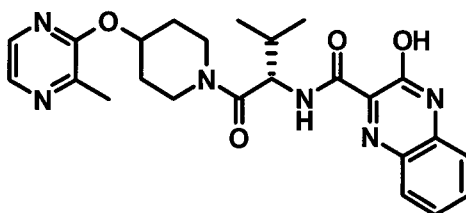
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1630, 1425.

MS (ESI, m/z): 485 ($M+H$)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 507.1532 (Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{NaO}_4$:
5 507.1524).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 56.76; H, 5.22; N, 17.27; F, 7.28. Encontrado: C, 56.56; H, 5.07; N, 17.20; F, 7.65.

10 Ejemplo 88



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 88-1

[(1S)-2-metil-1-({4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

Una solución al 40 por ciento en tolueno de azodicarboxilato de
15 di-isopropilo (2.10 mililitros, 3.99 milimoles) se agregó a una
solución en tolueno (15 mililitros) de {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (1.00 gramos, 3.33 milimoles), 3-metil-pirazin-2-ol (403 miligramos, 3.66 milimoles), y trifenil-fosfina (1.05 gramos, 3.99 milimoles), a temperatura
20 ambiente, y la agitación se llevó a cabo a la misma temperatura durante la noche. Después de que la solución de la reacción se concentró, y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó en secuencia con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, agua, y una solución salina, y se secó sobre
25 sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (933 miligramos, rendimiento del 71 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.00 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.90-7.88 (1H, m), 5.37-5.30 (2H, m), 4.54-4.50 (1H, m), 3.93-3.48 (4H, m), 2.47 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 2.11-1.79 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.99 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (ESI, m/z): 293 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 88-2

diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (2.4 mililitros) a una solución en etanol (4.8 mililitros) de [(1S)-2-metil-1-({4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (933 miligramos, 2.38 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se concentró, para proporcionar el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina (920 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8.49-8.47 (1H, m), 8.18-8.16 (1H, m), 5.58-5.49 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J=4.7$ Hz), 4.08-3.53 (4H, m), 2.66 y 2.63 (3H, s), 2.26-1.84 (5H, m), 1.12 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.03 (3H, dd, $J=7.0$, 1.2 Hz).

MS (ESI, m/z): 293 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 88-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

El clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida

(157 miligramos, 0.821 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (5.5 mililitros) de diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-{4-[(3-metil-pirazin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-oxobutan-2-amina (200 miligramos, 0.547 milimoles), ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico
 5 (107 miligramos, 0.547 milimoles), monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (88.8 miligramos, 0.657 milimoles), y N-metil-morfolina (0.301 mililitros, 2.74 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción
 10 con cloruro de metileno, y el extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, agua, y una solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de que la capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, el residuo resultante se suspendió en un solvente mixto de etanol/dietil-éter, y subsiguientemente la sustancia sólida se recolectó mediante filtración, para proporcionar el compuesto del título deseado (181 miligramos, rendimiento del 71 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 12.64 (1H, brs), 10.17 (1H, brs), 8.02-8.00 (2H, m), 7.91 (1H, dd, J=6.3 Hz, 2.7 Hz), 7.63-7.38 (3H, m), 5.41-5.34 (1H, m), 5.13-5.08 (1H, m), 4.06-3.68 (4H, m), 2.51 y
 15 2.47 (3H, s), 2.36-1.92 (5H, m), 1.16-1.11 (6H, m).

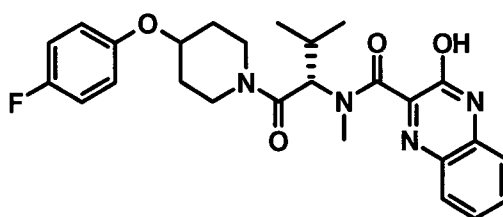
IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 1690, 1640, 1540, 1415.

MS (ESI, m/z): 465 (M+H)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 465.2251 (Calculado para C₂₄H₂₉N₆O₄:
 20 465.2250).

Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₆O₄: C, 62.06; H, 6.08; N, 18.09. Encontrado: C, 61.70; H, 6.05; N, 17.90.

Ejemplo 89



- 5 N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
3-hidroxi-N-metil-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 89-1

[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
metil-carbamato de terbutilo

- 10 De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el [(1S)-1-{[4-(4-fluoro-
fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-metil-carbamato de
terbutilo (530 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) se obtuvo
a partir del clorhidrato de 4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidina (300 mili-
gramos, 1.29 milimoles), y N-(terbutoxi-carbonil)-N-metil-L-valina
(300 miligramos, 1.29 milimoles) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.01-6.95 (2H, m), 6.88-6.83 (2H,
m), 4.62 (1H, dd, $J=10.8$ Hz, 4.4 Hz), 4.52-4.35 (1H, m), 4.08-3.92
(1H, m), 3.84-3.75 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.55-3.31 (1H, m),
2.77 y 2.75 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 2.42-2.31 (1H, m), 1.95-1.61 (4H, m),
1.48 y 1.46 (9H, s), 0.91-0.84 (6H, m).

- 15 MS (ESI, m/z): 409 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 89-2

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-
3-hidroxi-N-metil-quinoxalin-2-carboxamida

- 20 De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-
1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-N,3-dimetil-1-oxobutan-2-amina
(400 miligramos, 100 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(4-
fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-metil-carbamato
de terbutilo (530 miligramos, 1.29 milimoles) como un aceite
incoloro. El compuesto resultante (100 miligramos, 0.290 milimoles)
25 se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (60.0

miligramos, 0.290 milimoles), para proporcionar la N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-N-metil-quinoxalin-2-carboxamida (88.0 miligramos, rendimiento del 63 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.74 (1H, brs), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=11.2 Hz, 7.3 Hz), 7.38-7.32 (1H, m), 7.15 -7.10 (2H, m), 7.05-7.02 (2H, m), 5.08 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.65-4.55 (1H, m), 4.12-4.06 (2H, m), 3.96-3.79 (2H, m), 2.77 y 2.76 (3H, s), 2.07-1.24 (5H, m), 0.97 (3H, dd, J=6.4 Hz, 2.4

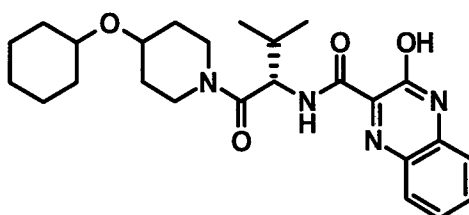
10 Hz), 0.92 (3H, dd, J=6.4 Hz, 3.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1} , 3460, 2960, 1685, 1640, 1505, 1455, 1205, 1055.

MS (ESI, m/z): 503 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 64.99; H, 6.08; F, 3.95; N, 11.66. Encontrado: C, 64.69; H, 6.16; F, 4.14; N, 11.38.

Ejemplo 90



15 N-[(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 90-1

4-(2-ciclohexen-1-iloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

20 Se agregó óxido de plata (1.48 gramos) a una solución en tetrahidrofurano (10 mililitros) de 4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1.00 gramos, 4.97 milimoles), y 3-bromo-ciclohexeno (300 miligramos, 1.29 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a 40°C durante la noche. Después de que el catalizador se filtró, el licor madre se concentró, y el material

25 residual resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos

de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), para proporcionar el compuesto del título (467 miligramos, rendimiento del 36 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 5.86-5.82 (1H, m), 5.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.00-3.95 (1H, m), 3.84-3.76 (2H, m), 3.62-3.56 (1H, m), 3.09-3.02 (2H, m), 2.07-1.50 (10H, m), 1.46 y 1.45 (9H, s).

MS (ESI, m/z): 262 (M+H)⁺.

Ejemplo 90-2

4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó un catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón (60.0 miligramos) a una solución en etanol (10 mililitros) de 4-(2-ciclohexen-1-iloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (360 miligramos, 1.29 milimoles), a temperatura ambiente, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que el catalizador se filtró, el licor madre se concentró, y el material residual resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), para proporcionar el 4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (211 miligramos, rendimiento del 58 por ciento) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.82-3.75 (2H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.36-3.30 (1H, m), 3.07-3.01 (2H, m), 1.88-1.70 (8H, m), 1.46 y 1.45 (9H, s), 1.32-1.15 (6H, m).

MS (ESI, m/z): 306 (M+Na)⁺.

Ejemplo 90-3

[(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 4-(ciclohexiloxi)-piperidina (160 miligramos, 100 por ciento) se obtuvo a partir del 4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (210

miligramos, 0.740 milimoles) como un aceite incoloro. El compuesto resultante (160 miligramos, 0.730 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (160 miligramos, 0.730 milimoles), para proporcionar el [(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-
 5 metil-propil]-carbamato de terbutilo (280 miligramos, rendimiento del 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.36(1H, t, $J=9.1$ Hz), 4.50-4.46 (1H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.69-3.63 (1H, m), 3.34-3.28 (3H, m), 1.94-1.71 (7H, m), 1.63 -1.48 (4H, s), 1.43 (9H, s), 1.32-1.18 (4H, m), 0.96 (3H, dd, $J=6.4$ Hz, 2.4 Hz), 0.86 (3H, dd, $J=6.4$ Hz, 2.4 Hz).
 10

IR (ATR) cm^{-1} : 2930, 1690, 1420, 1365, 1275, 1230, 1170, 1080.

MS (ESI, m/z): 383 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 90-4

N-[(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-1-[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-amina (194 miligramos, 83 por ciento) se obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (280 miligramos, 0.730 milimoles) como una sustancia amorfa. El compuesto resultante (190 miligramos, 0.600 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (110 miligramos, 0.600 milimoles), para proporcionar la N-[(1S)-1-{[4-(ciclohexiloxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-
 15
 20 quinoxalin-2-carboxamida (219 miligramos, rendimiento del 81 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 12.81 (1H, brs), 9.45 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.39-7.36 (1H, m), 4.86 (1H, dd, $J=16.1$ Hz, 9.3 Hz), 3.95-3.88 (2H, m), 3.70-
 25

3.63 (1H, m), 3.39-3.27 (3H, m), 3.19-3.06 (1H, m), 2.51-2.49 (4H, m), 1.92-1.11 (11H, m), 0.95-0.92 (6H, m).

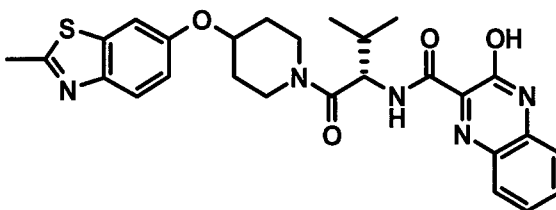
IR (ATR) cm^{-1} : 2930, 1690, 1640, 1530, 1475, 1450, 1090.

MS (ESI, m/z): 455 ($M+H$)⁺.

5 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 66.06; H, 7.54; N, 12.33. Encontrado: C, 65.77; H, 7.47; N, 12.33.

Ejemplo 91

10



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 91-1

2-metil-1,3-benzotiazol-6-ol

15

Una solución 1N de bromuro de boro/cloruro de metileno (8.4 mililitros, 8.40 milimoles) se agregó a una solución en cloruro de metileno (10 mililitros) de 6-metoxi-2-metil-benzotiazol (500 miligramos, 2.79 milimoles), a -78°C , bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 0°C durante 1 hora. Se agregó agua a la solución de la reacción, seguida por extracción con cloruro de metileno. El extracto se lavó en secuencia con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y agua, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Yamazen Corporation, W-Prep 2XY), para proporcionar el 2-metil-1,3-benzotiazol-6-ol (103 miligramos, rendimiento del 22 por ciento) como un aceite incoloro.

20

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 2.74 (3H, s).

25

MS (ESI, m/z): 166 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 91-2

[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el [(1S)-2-metil-1-({4-
5 [(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-
carbamato de terbutilo (214 miligramos, rendimiento del 79 por
ciento) se obtuvo a partir del 2-metil-1,3-benzotiazol-6-ol (100 mili-
gramos, 0.610 milimoles), y {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-
carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (200 miligramos,
10 0.670 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H,
d, J=2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz), 5.40-5.36 (1H, m),
4.61-4.50 (2H, m), 3.81-3.67 (2H, m), 3.59-3.47 (2H, m), 2.80 (3H, s),
1.99-1.86 (5H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.90 (3H, dd,
J=6.4 Hz, 1.5 Hz).

IR (ATR) cm⁻¹: 2965, 1705, 1635, 1450, 1365, 1210, 1165.

MS (ESI, m/z): 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 91-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-
piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

15 De una manera análoga al Ejemplo 2-2, el clorhidrato de (2S)-
3-metil-1-{4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-
oxobutan-2-amina (180 miligramos, 100 por ciento) se obtuvo a partir
del [(1S)-2-metil-1-({4-[(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-
il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (210 miligramos, 0.470
20 milimoles) como un aceite incoloro. El compuesto resultante (180
miligramos, 0.470 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-
quinoxalin-2-carboxílico (90.0 miligramos, 0.470 milimoles), para
proporcionar el 3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-metil-1,3-
benzotiazol-6-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-
25 carboxamida (181 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como

un sólido amarillo.

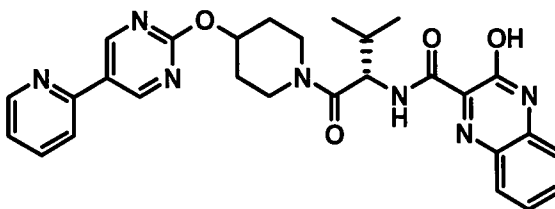
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.78 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 7.99 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.9 Hz), 7.61 (1H, brs), 7.51 (1H, brs), 7.34 (2H, dd, $J=5.9$ Hz, 2.0 Hz), 7.07 (1H, dt, $J=9.1$ Hz, 2.0 Hz), 5.09 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 4.68-4.61 (1H, m), 4.02-3.73 (4H, m), 2.81 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.40-2.17 (2H, m), 2.07-1.91 (3H, m), 1.16-1.09 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1640, 1530, 1455, 1210.

MS (ESI, m/z): 520 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 62.41; H, 5.63; N, 13.48. Encontrado: C, 62.17; H, 5.79; N, 13.17.

Ejemplo 92



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 92-1

4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregó tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio (116 miligramos, 0.100 milimoles) a una solución en tolueno (6.0 mililitros) de 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (360 miligramos, 1.00 milimoles), y 2-(tributil-estanol)-piridina (555 miligramos, 1.51 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 7 horas bajo calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró,

y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (183 miligramos, rendimiento del 52 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.07 (2H, s), 8.67-8.66 (1H, m), 7.77-7.74 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.27-7.25 (1H, m), 5.27-5.21 (1H, m), 3.80-3.78 (2H, m), 3.33-3.27 (2H, m), 2.01-1.98 (2H, m), 1.83-1.80 (2H, m), 1.45 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 357 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 92-2

[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el diclorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-piridin-2-il-pirimidina (169 miligramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (183 miligramos, 0.513 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (169 miligramos, 0.513 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (167 miligramos, 0.770 milimoles), para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (212 miligramos, rendimiento del 91 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 9.15 (2H, s), 8.74 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.85-7.82 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.34-7.32 (1H, m), 5.42-5.39 (2H, m), 4.56-4.54 (1H, m), 4.06-3.51 (4H, m), 2.19-1.91 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.01 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 456 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 92-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxi-1-{4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (200 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-{4-[(5-piridin-2-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (212 miligramos, 0.465 milimoles) como un sólido blanco.

El compuesto resultante (100 miligramos, 0.247 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (71.0 miligramos, 0.371 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para proporcionar el compuesto del título deseado (70.0 miligramos, rendimiento del 54 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

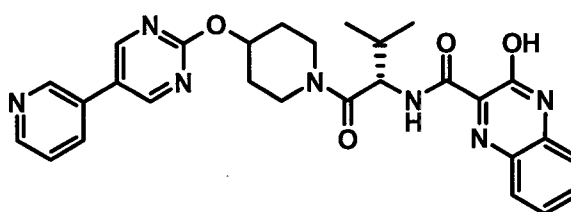
^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.86 (1H, br s), 9.56 (1H, br s), 9.29 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.96 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.45-7.42 (3H, m), 5.37-5.35 (1H, m), 4.96 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 4.08-4.00 (2H, m), 3.66-3.29 (2H, m), 2.09-1.75 (5H, m), 1.01-0.97 (6H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1630, 1425, 1335.

MS (ESI, m/z): 528 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 528.2371 (Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4$: 528.2359).

Ejemplo 93



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 93-1

4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 80-2, el 4-[(5-piridin-3-il-

pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (243 miligramos, rendimiento del 68 por ciento) se obtuvo a partir del [4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (360 miligramos, 1.00 milimoles), y ácido 2-piridin-borónico (186 miligramos, 1.51 milimoles) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.77 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.69 (2H, s), 8.65-8.62 (1H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 5.22-5.21 (1H, m), 3.79-3.77 (2H, m), 3.33-3.26 (2H, m), 2.02-1.99 (2H, m), 1.86-1.80 (2H, m), 1.45 (9H, s).

10 **Ejemplo 93-2**

[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el diclorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-piridin-3-il-pirimidina (225 miligramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (243 miligramos, 0.682 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (225 miligramos, 0.682 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (222 miligramos, 1.02 milimoles), para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (227 miligramos, rendimiento del 73 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.79 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.72 (2H, s), 8.66 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.83 (1H, dt, $J=7.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 4.8 Hz), 5.38-5.29 (2H, m), 4.50 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 5.8 Hz), 4.03-3.43 (4H, m), 2.13-1.86 (5H, m), 1.42 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 456 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 93-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxi-1-{4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (213 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piridin-3-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (227 miligramos, 0.498 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (106 miligramos, 0.249 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (72.0 miligramos, 0.374 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (55.0 miligramos, rendimiento del 42 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 12.83 (1H, brs), 9.58 (1H, brs), 9.02 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, 4.8 Hz), 7.37 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 5.30-5.29 (1H, m), 4.93-4.90 (1H, m), 4.06-3.97 (2H, m), 3.62-3.25 (2H, m), 1.98-1.82 (5H, m), 0.98-0.92 (6H, m).

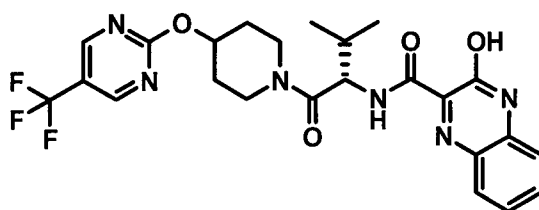
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1690, 1640, 1525, 1440, 1335.

MS (ESI, m/z): 550 ($M+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI, m/z): 550.2174 (Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{NaO}_4$: 550.2179).

15

Ejemplo 94



20

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 94-1

25

4-[(5-yodo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregaron en secuencia yoduro de sodio (336 miligramos, 2.24 milimoles), yoduro de cobre (213 miligramos, 1.12 milimoles), y N,N-dimetil-etilen-diamina (0.241 mililitros, 2.24 milimoles) a una solución en 1,4-dioxano (8.0 mililitros) de 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (400 miligramos, 1.12 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 5 horas bajo calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica resultante se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[(5-yodo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (212 miligramos, rendimiento del 47 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.59 (2H, s), 5.10-5.06 (1H, m), 3.76-3.75 (2H, m), 3.29-3.23 (2H, m), 1.94-1.94 (2H, m), 1.77-1.74 (2H, m), 1.43 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 94-2

4-[[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

Se agregaron en secuencia fluoruro de potasio (86.0 miligramos, 1.48 milimoles), yoduro de cobre (282 miligramos, 1.48 milimoles), y (trifluoro-metil)-trimetil-silano (0.219 mililitros, 1.48 milimoles) a una solución en N,N'-dimetil-formamida (2.0 mililitros) de 4-[(5-yodo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (120 miligramos, 0.296 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 60°C durante la noche. Después de

completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica resultante se concentró, y el residuo
5 resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-{{[5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (60.0 miligramos, rendimiento del 54 por
10 ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.74 (2H, s), 5.29-5.21 (1H, m), 3.80-3.77 (2H, m), 3.31-3.27 (2H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.82-1.77 (2H, m), 1.46 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 347 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 94-3

{{(1S)-2-metil-1-[(4-{{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el clorhidrato de 2-(piperidin-4-iloxi)-5-(trifluoro-metil)-pirimidina (159 miligramos) se obtuvo a partir del 4-{{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (195 miligramos, 0.561 milimoles) como un
15 sólido blanco. El compuesto resultante (159 miligramos, 0.561 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (183 miligramos, 0.842 milimoles), para proporcionar el {{(1S)-2-metil-1-[(4-{{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-
20 carbamato de terbutilo (217 miligramos, rendimiento del 87 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.73 (2H, s), 5.35-5.32 (2H, m), 4.47 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 5.6 Hz), 4.00-3.42 (4H, m), 2.03-1.88 (5H, m), 1.40 (9H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.86 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

25 MS (FAB, m/z): 447 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 94-4

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

5 De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-(4-{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-butan-2-amina (186 miligramos) se obtuvo a partir del [{(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-pirimidin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (217 miligramos, 0.486 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (93.0 miligramos, 0.243 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (70.0 miligramos, 0.365 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (60.0 miligramos, rendimiento del 48 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.78 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 8.78 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.01 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.63-7.54 (2H, m), 7.38 (1H, brs), 5.44-5.38 (1H, m), 5.12-5.08 (1H, m), 4.01-3.69 (4H, m), 2.26-2.09 (5H, m), 1.14-1.11 (6H, m).

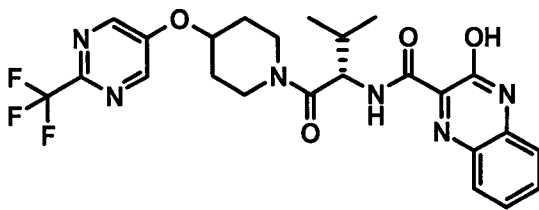
IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1690, 1630, 1455, 1320, 1135.

MS (ESI, m/z): 541 (M+Na)⁺.

15 HRMS (ESI, m/z): 541.1786 (Calculado para C₂₄H₂₅F₃N₆NaO₄: 541.1787).

Ejemplo 95

20



3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 95-1

25

5-bromo-2-(trifluoro-metil)-pirimidina

Se agregaron en secuencia yoduro de sodio (3.75 gramos, 25.0 milimoles), y una solución acuosa al 55 por ciento de ácido yodhídrico (1.48 gramos) a una solución en cloroformo (8.0 mililitros) de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (2.90 gramos, 15.0 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica resultante se concentró, para proporcionar la 5-bromo-2-yodo-pirimidina (3.00 gramos) como una sustancia amorfa incolora. Este producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Se agregaron en secuencia fluoruro de potasio (1.22 gramos, 21.1 milimoles), yoduro de cobre (4.01 miligramos, 21.1 milimoles), y (trifluoro-metil)-trimetil-silano (3.13 mililitros, 21.1 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros) del compuesto resultante (3.00 gramos, 10.5 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a 70°C durante 2 horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar la 5-bromo-2-(trifluoro-metil)-pirimidina (278 miligramos, rendimiento del 12 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.94 (2H, s).

MS (EI, m/z): 226 (M^+).

Ejemplo 95-2

2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-ol

Se agregaron en secuencia acetato de paladio (27.0 miligramos, 0.122 milimoles), bis-(pinacolato)-diboro (342 miligramos, 1.35 milimoles), y acetato de potasio (359 miligramos, 3.66 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (3.0 mililitros) de 5-bromo-2-(trifluoro-metil)-pirimidina (278 miligramos, 1.22 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 90°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces la capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se disolvió en una solución mixta de tetrahidrofurano-agua (8.0 mililitros, 1:1, volumen/volumen), seguida por la adición de tetrahidrato de perborato de sodio y agitación durante la noche. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-ol (220 miligramos, 100 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.46 (2H, s).

MS (EI, m/z): 164 (M^+).

Ejemplo 95-3

{{(1S)-2-metil-1-[(4-{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 1-2, el {{(1S)-2-metil-1-[(4-

{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-
 carbamato de terbutilo (320 miligramos, 49 por ciento) se obtuvo a
 partir del 2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-ol (240 miligramos, 1.46
 milimoles), y {(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-
 5 propil}-carbamato de terbutilo (527 miligramos, 1.76 milimoles) como
 una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.50 (2H, s), 5.35 (1H, d, $J=9.2$
 Hz), 4.80-4.72 (1H, m), 4.47 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 6.0 Hz), 3.91-3.50
 (4H, m), 2.12-1.84 (5H, m), 1.41 (9H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.89
 10 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB, m/z): 447 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 95-4

3-hidroxi-N-{(1S)-2-metil-1-[(4-{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-
 piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de (2S)-
 3-metil-1-oxo-1-(4-{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-piperidin-1-
 il)-butan-2-amina (274 miligramos) se obtuvo a partir del {(1S)-2-
 metil-1-[(4-{[2-(trifluoro-metil)-pirimidin-5-il]-oxi}-piperidin-1-il)-
 carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (320 miligramos, 0.717 mili-
 15 moles) como un sólido blanco.

El compuesto resultante (137 miligramos, 0.360 milimoles) se
 condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (103 mili-
 gramos, 0.538 milimoles) bajo una corriente de nitrógeno, para
 proporcionar el compuesto del título deseado (70.0 miligramos,
 20 rendimiento del 38 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 12.84 (1H, brs), 9.55 (1H,
 brs), 8.85 (2H, d, $J=3.6$ Hz), 7.86 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.64 (1H, t, $J=8.0$
 Hz), 7.39-7.38 (2H, m), 5.04-5.02 (1H, m), 4.93-4.89 (1H, m), 4.01-
 3.99 (2H, m), 3.44-3.27 (2H, m), 2.08-2.04 (3H, m), 1.61 (2H, s),
 25 0.96-0.95 (6H, m).

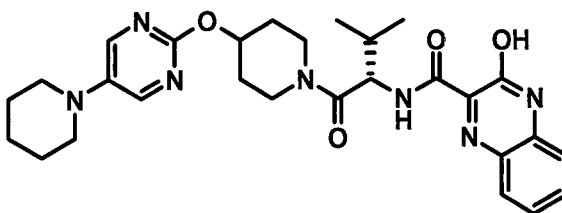
IR (KBr) cm^{-1} : 2965, 1685, 1640, 1535, 1350.

MS (ESI, m/z): 519 ($M+H$)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 519.1966 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_4$: 519.1968).

5

Ejemplo 96



10

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 96-1

4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo

15

Se agregaron en secuencia tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (96.0 miligramos, 0.167 milimoles), 1,1'-bi-2-naftol (312 miligramos, 0.501 milimoles), piperidina (0.332 mililitros, 3.35 milimoles), y terbutóxido de sodio (324 miligramos, 3.35 milimoles) a una solución en tolueno (10 mililitros) de 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (600 miligramos, 1.67 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo durante 5 horas bajo calentamiento a reflujo. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica resultante se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el 4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-

20

25

1-carboxilato de terbutilo (600 miligramos, rendimiento del 98 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.14 (2H, s), 5.06-5.01 (1H, m), 3.77-3.73 (2H, m), 3.29-3.23 (2H, m), 3.02-3.01 (4H, m), 1.94 (2H, brs), 1.79-1.67 (6H, m), 1.57-1.51 (2H, m), 1.43 (9H, s).

MS (FAB, m/z): 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 96-2

[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

De una manera análoga al Ejemplo 23-2, el diclorhidrato de 5-piperidin-1-il-2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina (556 miligramos) se obtuvo a partir del 4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (600 miligramos, 1.66 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (556 miligramos, 1.66 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonil)-L-valina (539 miligramos, 2.48 milimoles), para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (567 miligramos, rendimiento del 74 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.15 (2H, s), 5.35-5.33 (1H, m), 5.15-5.11 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J=8.8 Hz, 5.6 Hz), 3.91-3.40 (4H, m), 3.03 (4H, t, J=5.6 Hz), 2.04-1.78 (5H, m), 1.73-1.67 (4H, m), 1.57-1.51 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.93 (3H, dd, J=6.8 Hz, 2.4 Hz), 0.85 (3H, dd, J=6.8 Hz, 4.0 Hz).

MS (FAB, m/z): 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 96-3

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2-amina (534 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-

metil-1-({4-[(5-piperidin-1-il-pirimidin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
 carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (567 miligramos, 1.23 mili-
 moles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (283
 miligramos, 0.614 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-
 5 quinoxalin-2-carboxílico (175 miligramos, 0.921 milimoles), para
 proporcionar el compuesto del título deseado (105 miligramos,
 rendimiento del 32 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.84 (1H, brs), 9.56 (1H,
 brs), 8.32 (2H, d, J=3.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.64 (1H, t,
 10 J=8.0 Hz), 7.39-7.37 (2H, m), 5.10-5.09 (1H, m), 4.95-4.92 (1H, m),
 4.00-3.95 (2H, m), 3.55-3.23 (2H, m), 3.07 (4H, t, J=5.2 Hz), 2.06-
 2.04 (3H, m), 1.62-1.52 (8H, m), 0.96-0.94 (6H, m).

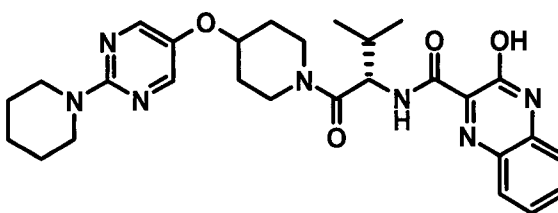
IR (KBr) cm⁻¹: 2940, 1690, 1640, 1525, 1440, 1320.

MS (ESI, m/z): 556 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 556.2641 (Calculado para C₂₈H₃₅N₇NaO₄:
 556.2648).

Ejemplo 97

15



3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 97-1

20

[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-
 carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo

25

Se agregaron en secuencia piperidina (0.284 mililitros, 2.83
 milimoles), y carbonato de potasio (330 miligramos, 4.78 milimoles) a
 una solución en N,N-dimetil-formamida (4.0 mililitros) de (1S)-1-({4-
 [(2-cloro-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-

carbamato de terbutilo (300 miligramos, 0.956 milimoles), bajo una corriente de nitrógeno, y la agitación se llevó a cabo a 100°C durante 3 horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el [(1S)-2-metil-1-({4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (400 miligramos, rendimiento del 91 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.04 (2H, s), 5.32 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.46-4.44 (1H, m), 4.26-4.18 (1H, m), 3.89-3.59 (6H, m), 3.49-3.34 (2H, m), 1.97-1.49 (11H, m), 1.40 (9H, s), 0.93 (3H, dd, J=6.8 Hz, 5.2 Hz), 0.85 (3H, dd, J=6.8 Hz, 2.8 Hz).

Ejemplo 97-2

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el diclorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-butan-2- (376 miligramos) se obtuvo a partir del [(1S)-2-metil-1-({4-[(2-piperidin-1-il-pirimidin-5-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-carbamato de terbutilo (400 miligramos, 0.867 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (188 miligramos, 0.433 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (125 miligramos, 0.650 milimoles), para proporcionar el compuesto del título deseado (70.0 miligramos, rendimiento del 30 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12.84 (1H, brs), 9.52 (1H,

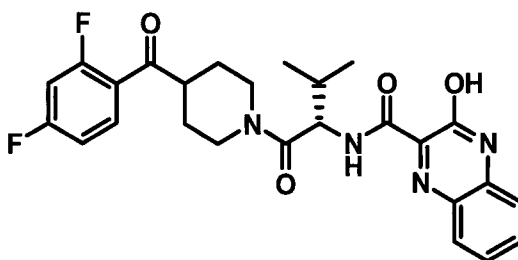
brs), 8.23 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.64 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.39-7.38 (2H, m), 4.92-4.89 (1H, m), 4.45-4.43 (1H, m), 3.93-3.88 (2H, m), 3.66 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.47-3.22 (2H, m), 2.02-1.92 (3H, m), 1.60-1.51 (8H, m), 0.95 (6H, t, J=6.8 Hz).

5 IR (KBr) cm^{-1} : 2935, 1690, 1635, 1495, 1445, 1255.

MS (ESI, m/z): 556 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

HRMS (ESI, m/z): 556.2651 (Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{NaO}_4$: 556.2648).

10 Ejemplo 98



N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)]-piperidin-1-yl}-carbonyl]-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 98-1

[(1S)-1-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)]-piperidin-1-yl}-carbonyl]-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo

15 De una manera análoga al Ejemplo 2-1, el clorhidrato de 4-(2,4-difluorobenzoyl)-piperidina (1.00 gramos, 3.82 milimoles) se condensó con N-(terbutoxi-carbonyl)-L-valina (1.25 gramos, 5.73 milimoles), para proporcionar la N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluorobenzoyl)]-piperidin-1-yl}-carbonyl]-2-metil-propil]-3,4-difluoro-2-hidroxi-benzamida (1.45 gramos, rendimiento del 90 por ciento) como una sustancia amorfa incolora.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.87-7.84 (1H, m), 6.97 (1H, t, J=8.0 Hz), 6.91-6.84 (1H, m), 5.33 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.53-4.48 (2H, m), 4.02-3.98 (1H, m), 3.37-3.32 (1H, m), 3.26-3.16 (1H, m), 2.87-2.83 (1H, m), 2.01-1.85 (3H, m), 1.75-1.51 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.94

(3H, t, J=6.8 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB, m/z): 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 98-2

N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-
5 propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de (2,4-
difluoro-fenil)-(1-L-valil-piperidin-4-il)-metanona (1.29 gramos) se
obtuvo a partir del [(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-
carbonil}-2-metil-propil]-carbamato de terbutilo (1.45 gramos, 3.44
10 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (300
miligramos, 0.831 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-
quinoxalin-2-carboxílico (238 miligramos, 1.25 milimoles), para
proporcionar el compuesto del título deseado (362 miligramos,
rendimiento del 88 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

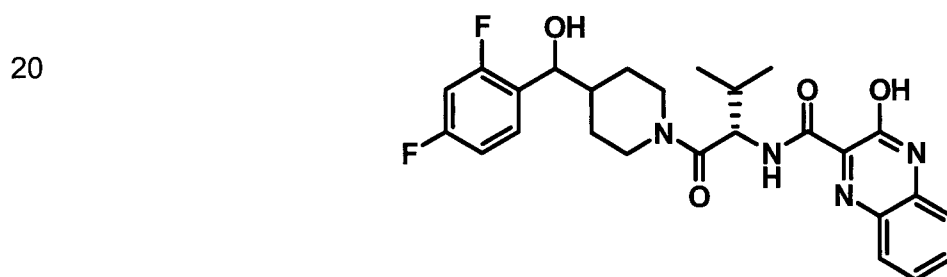
¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.82 (1H, brs), 9.51 (1H,
brs), 7.95-7.79 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.47-7.33 (3H, m),
7.28-7.24 (1H, m), 4.92-4.86 (1H, m), 4.44-4.40 (1H, m), 4.18-4.16
(1H, m), 3.39-3.26 (2H, m), 2.84-2.81 (1H, m), 2.00-1.83 (3H, m),
1.61-1.31 (2H, m), 0.95-0.93 (6H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 2965, 1685, 1610, 1530, 1270.

15 MS (ESI, m/z): 519 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 519.1812 (Calculado para C₂₆H₂₆F₂N₄NaO₄:
519.1820).

Ejemplo 99



25 N-[(1S)-1-{[4-[(2,4-difluoro-fenil)-(hidroxi)-metil]-piperidin-1-il]-
carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida

Se agregó borohidruro de sodio (183 miligramos, 0.483 milimoles) a una solución en metanol (2.0 mililitros) de N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida (218 miligramos, 0.439 milimoles),
 5 a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a la misma temperatura durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro.
 10 La capa orgánica resultante se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar el compuesto del título deseado (85.0 miligramos, rendimiento del 39 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.83 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 7.87-7.85 (1H, m), 7.63 (1H, q, J=8.0 Hz), 7.50-7.47 (1H, m), 7.38-7.36 (2H, m), 7.15-7.09 (2H, m), 5.44-5.42 (1H, m), 4.92-4.85 (1H, m), 4.60-4.55 (1H, m), 4.45-4.42 (1H, m), 4.16-4.01 (1H, m), 3.38-3.33 (1H, m), 3.03-3.01 (1H, m), 2.02-2.00 (1H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.44-1.06 (2H, m), 0.93-0.89 (6H, m).

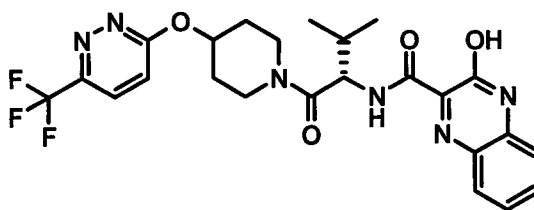
15 IR (KBr) cm⁻¹: 3425, 2965, 1685, 1620, 1525, 1455.

MS (ESI, m/z): 521 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI, m/z): 521.1965 (Calculado para C₂₆H₂₈F₂N₄NaO₄: 521.1976).

Ejemplo 100

20



25

3-hidroxi-N-((1S)-2-metil-1-([4-{6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il}-oxi]-piperidin-1-il)-carbonil]-propil)-quinoxalin-2-carboxamida

Ejemplo 100-1**3-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridazina**

Se agregaron en secuencia yoduro de sodio (1.31 gramos, 8.72 milimoles), y una solución acuosa al 55 por ciento de ácido yodhídrico (1.25 gramos) a una solución en cloroformo (4.0 mililitros) de 3,6-dicloro-piridazina (1.00 gramos, 6.71 milimoles), a 0°C, y la agitación se llevó a cabo a 40°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, a 0°C, se agregó hidróxido de sodio 2N para la neutralización, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica resultante se concentró, para proporcionar la 3-cloro-6-yodo-piridazina (1.23 gramos) como un sólido blanco. Este producto se utilizó como estaba en la siguiente reacción sin purificación.

Se agregaron en secuencia fluoruro de potasio (889 miligramos, 15.3 milimoles), yoduro de cobre (2.92 gramos, 15.3 milimoles), y (trifluoro-metil)-trimetil-silano (2.27 mililitros, 15.3 milimoles) a una solución en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) del compuesto resultante (1.23 gramos, 5.11 milimoles), y la agitación se llevó a cabo a 60°C durante 2.5 horas. Después de completarse la reacción, la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en agua helada, seguido por extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó en secuencia con agua y una solución salina, y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante un cromatógrafo de líquidos de preparación a presión media (fabricado por Biotage, Inc., 25+M), para proporcionar la 3-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridazina (350 miligramos, rendimiento del 38 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.83 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.76 (1H, d, J=9.2 Hz).

MS (EI, m/z): 182 (M^+).

Ejemplo 100-2

{{(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo

5 De una manera análoga al Ejemplo 64-1, el {{(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (380 miligramos, rendimiento del 44 por ciento) se obtuvo a partir de la 3-cloro-6-(trifluoro-metil)-piridazina (350 miligramos, 1.92 milimoles), y {{(1S)-1-[(4-hidroxi-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil}-carbamato de terbutilo (634 miligramos, 2.11 milimoles) como una sustancia amorfa incolora.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.71 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 3.2 Hz), 5.68-5.65 (1H, m), 5.34 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 4.52-4.50 (1H, m), 4.13-3.79 (2H, m), 3.61-3.40 (2H, m), 2.21-2.13 (2H, m), 1.94-1.84 (3H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=6.0$ Hz).

MS (FAB, m/z): 447 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 100-3

15 3-hidroxi-N-{{(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-quinoxalin-2-carboxamida

20 De una manera análoga al Ejemplo 23-3, el clorhidrato de (2S)-3-metil-1-oxo-1-{4-{[6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il}-butan-2-amina (299 miligramos) se obtuvo a partir del {{(1S)-2-metil-1-[(4-{[6-(trifluoro-metil)-piridazin-3-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil}-carbamato de terbutilo (350 miligramos, 0.784 milimoles) como un sólido blanco. El compuesto resultante (150 miligramos, 0.392 milimoles) se condensó con ácido 3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxílico (112 miligramos, 0.588 milimoles), para
25 proporcionar el compuesto del título deseado (85.0 miligramos,

rendimiento del 42 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.79 (1H, brs), 9.57 (1H, brs), 8.17 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 4.0 Hz), 7.87-7.86 (1H, m), 7.66-7.62
5 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 5.6 Hz), 7.39-7.37 (2H, m), 5.60-5.59 (1H, m), 4.95-4.93 (1H, m), 4.03-3.95 (2H, m), 3.63-3.32 (2H, m), 2.07-1.77 (5H, m), 0.96 (6H, t, $J=6.0$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2960, 1690, 1630, 1525, 1450, 1300.

MS (ESI, m/z): 541 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10 HRMS (ESI, m/z): 541.1788 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{NaO}_4$: 541.1787).

[Ejemplos de Preparación]

Ejemplo de Preparación 1

Solución para inyección

El 1.5 por ciento en peso del compuesto del Ejemplo 8 se agita en el 10 por ciento por volumen de propilenglicol, seguido por un ajuste hasta un volumen fijo con agua para inyección y esterilización, para obtener una solución para inyección.

Ejemplo de Preparación 2

Cápsula Dura

15 50 miligramos del compuesto del Ejemplo 12 en forma de polvo, 128.7 miligramos de lactosa, 70 miligramos de celulosa, y 1.3 miligramos de estearato de magnesio, se mezclan y se filtran con un tamiz de malla 60, seguido por el relleno con el polvo de una cápsula de gelatina Número 3 de 250 miligramos, para obtener una cápsula.

20 Ejemplo de Preparación 3

Tableta

50 miligramos del compuesto del Ejemplo 16 en forma de polvo, 124 miligramos de lactosa, 25 miligramos de celulosa, y 1 miligramo de estearato de magnesio, se mezclan y se forman en
25 tabletas con una máquina formadora de tabletas, para obtener una

tableta de 200 miligramos. Esta tableta se puede recubrir con azúcar como sea necesario.

[Ejemplos de Prueba]

(Ejemplo de Prueba 1) Medición de la acción inhibidora en una
5 reacción de γ -glutamil-carboxilación

Se utilizaron células que expresaban Gas6 excretado hacia fuera de las células cuando se sometieron a la γ -glutamil-carboxilación, y se evaluó la acción inhibidora en la reacción de γ -glutamil-carboxilación mediante la medición de la cantidad secretada
10 de Gas6 extracelular mediante el método ELISA.

(A) Preparación para la placa de ensayo que contenía el anticuerpo Gas6 anti-human en fase sólida

El anticuerpo Gas6 de cabra anti-humano (R&D Systems, Inc.) se diluyó hasta 1 microgramo/mililitro con suero regulado con fosfato de Dulbecco, y se dosificaron alícuotas de 40 microlitros del mismo en cada pozo de una microplaca de 384 pozos. Después de inmovilizar el anticuerpo en la fase sólida permitiéndole reposar a 4°C durante la noche o a temperatura ambiente durante 2 horas o más, cada pozo se lavó tres veces con regulador de lavado (Tris-HCl 10 mM, pH de 7.4, cloruro de sodio 150 mM, y Tween 20 al 0.05 por
15 ciento). Después de remover el sobrenadante, se dosificaron alícuotas de 80 microlitros de una solución acuosa al 1 por ciento de Block Ace (Dainippon Sumitomo Pharma) en cada pozo, y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora o más.

(B) Exposición de los compuestos de prueba a células que
20 expresaban establemente el Gas6 humano

Las células que expresaban establemente el Gas6 humano (Gas6-HEK293), las cuales se prepararon insertando el gen Gas6 humano (insertado entre Sall y NotI dentro de múltiples sitios de clonación del vector de expresión pCIneo) en las células HEK293, se
25 cultivaron y se sub-cultivaron utilizando el medio de Eagle

modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía el suero fetal de becerro al 10 por ciento (FCS). El día anterior a la medición ELISA, las células Gas6-HEK293 se desprendieron con tripsina-EDTA, se dispersaron en DMEM que contenía suero fetal de becerro al 10 por ciento (FCS), y se diseminaron en cada pozo de una placa recubierta con colágeno tipo I de 384 pozos (Becton-Dickinson) en alícuotas de 30 microlitros que contenían 1.0×10^4 células cada una, seguido por un cultivo durante 3 a 4 horas con CO_2 al 5 por ciento y a 37°C . A cada pozo se le agregaron alícuotas de 30 microlitros de DMEM que contenía las soluciones de los compuestos de prueba, preparadas en diferentes concentraciones mediante su disolución en sulfóxido de dimetilo, y vitamina K_2 al 0.1 por ciento y 100 nM, respectivamente (se indican las concentraciones finales en ambos casos), seguido por un cultivo adicional durante 18 a 20 horas.

(C) Cuantificación del Gas6 γ -glutamil-carboxilado mediante ELISA, y cálculo de las concentraciones inhibitoras del 50 por ciento de la reacción de γ -glutamil-carboxilación

Después de remover una solución acuosa al 1 por ciento de Block Ace a partir de las placas de ensayo preparadas preliminarmente que contenían el anticuerpo Gas6 anti-humano en fase sólida, se recolectó el sobrenadante del cultivo de las células Gas6-HEK293 expuestas a los compuestos de prueba, y se dosificaron alícuotas de 40 microlitros en cada pozo, seguido por permitir la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas (paso 1). El sobrenadante del cultivo se removió, y cada pozo se lavó tres veces con regulador de lavado. Posteriormente, se llevó a cabo el mismo procedimiento de lavado entre los pasos 2 y 3 y entre los Pasos 3 y 4. Subsiguientemente, en cada pozo se dosificaron alícuotas de 40 microlitros de anticuerpo de ratón anti- γ -glutamil-carboxilasa humana (American Diagnostica inc.), ajustadas a 0.5 microgramos/mililitro con regulador de inmuno-reacción (Tris-HCl 100

mM, pH de 7.4, Tween 20 al 0.05 por ciento, Block Ace al 0.1 por ciento), y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora (paso 2). En seguida, en cada pozo se dosificaron alícuotas de 40 microlitros de anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con fosfatasa alcalina, ajustadas a 1.0 microgramos/mililitro con regulador de inmuno-reacción, y se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora (paso 3). En cada pozo se dosificaron alícuotas de 40 microlitros de BluePhos Microwell (KPL), y después de incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos (paso 4), se agregaron alícuotas de 20 microlitros de EDTA al 5 por ciento a cada pozo para detener la reacción de desarrollo de color, seguido por la medición de la absorbencia a 620 nanómetros (paso 5). El índice de inhibición de la reacción de γ -glutamil-carboxilación de cada compuesto de prueba se calculó asignando un valor del 100 por ciento para la reacción de γ -glutamil-carboxilación, a la absorbencia de los pozos en donde las células solamente se expusieron a vitamina K₂ y sulfóxido de dimetilo en ausencia del compuesto de prueba, y asignando un valor del 0 por ciento para la reacción de γ -glutamil-carboxilación, a la absorbencia de los pozos en donde las células se expusieron a warfarina 10 μ M en ausencia de vitamina K₂. Los valores de la concentración inhibidora del 50 por ciento (IC₅₀) para la reacción de γ -glutamil-carboxilación se calcularon a partir de los índices de inhibición de la reacción de γ -glutamil-carboxilación de los compuestos de prueba en cada concentración.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

(Tabla 1)

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	IC ₅₀ (nM)
--	-----------------------

5

10

15

20

25

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	8.4
Ejemplo 2	6.6
Ejemplo 3	3.5
Ejemplo 4	4.7
Ejemplo 6	74
Ejemplo 7	1.7
Ejemplo 8	1.8
Ejemplo 9	<0.6
Ejemplo 10	<0.6
Ejemplo 11	6.5
Ejemplo 12	4.2
Ejemplo 13	5.8
Ejemplo 14	25
Ejemplo 15	18
Ejemplo 16	7.0
Ejemplo 18	2.9
Ejemplo 19	4.7
Ejemplo 21	0.89
Ejemplo 23	<0.6

5

10

15

20

25

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 29	7.2
Ejemplo 30	1.7
Ejemplo 34	12
Ejemplo 35	<0.6
Ejemplo 36	1.8
Ejemplo 37	5.4
Ejemplo 45	1.3
Ejemplo 49	4.3
Ejemplo 61	5.1
Ejemplo 62	3.6
Ejemplo 65	20
Ejemplo 67	0.75
Ejemplo 69	3.4
Ejemplo 74	5.5
Ejemplo 80	7.1
Ejemplo 81	4.6
Ejemplo 82	4.6
Ejemplo 84	5.5
Ejemplo 86	0.7

5

10

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 91	3.8
Ejemplo 94	2.7
Ejemplo 96	9.6
Ejemplo 97	4.5
Ejemplo 98	3.5
Ejemplo 99	4.9
Ejemplo 100	10.4

(Ejemplo de Prueba 2) Medición de la actividad anti-coagulante
ex vivo

(A) Dosificación y recolección de muestras de sangre

15

Las soluciones de dosificación (1 miligramo/mililitro), en donde los compuestos de prueba se disolvieron o se suspendieron en metilcelulosa al 0.5 por ciento (MC), se administraron oralmente a ratas (3 miligramos/kilogramo). 18 horas después de su administración, se muestrearon 0.5 mililitros de sangre (que contenía la solución acuosa de ácido cítrico) a partir de la vena yugular utilizando una jeringa para inyección con 50 microlitros de una solución acuosa de dihidrato de citrato trisódico al 3.13 por ciento (peso/volumen). La sangre citratada se centrifugó durante 10 minutos a 1500 x g para separar el plasma. También se muestreó sangre de ratas no dosificadas con los compuestos de prueba, y se obtuvo el plasma a partir de la misma para utilizarse como un control.

20

25

(B) Medición del tiempo de protrombina y cálculo del índice de

prolongación

Se midió el tiempo de protrombina (PT) utilizando un Micro-Coagulómetro Amelung KC-10A (MC Medical), que es un aparato de medición del tiempo de coagulación. Se agregaron 50 microlitros de solución salina a 50 microlitros de plasma, seguido por una incubación preliminar a 37°C durante 1 minuto. La reacción de coagulación se inició mediante la adición de 100 microlitros de Tromboplastina C Plus (Dade Behring), la cual se ajustó a 0.5 Unidades/mililitro mediante su suspensión en agua para inyecciones, seguido por la medición de la protrombina (PT). Los valores de protrombina (PT) de las ratas no dosificadas con los compuestos de prueba se utilizaron como un control, y los índices de prolongación de protrombina (PT) de las ratas dosificadas con los compuestos de prueba se expresaron como un porcentaje.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	PT (%)
Ejemplo 1	731
Ejemplo 3	616
Ejemplo 4	790
Ejemplo 6	557
Ejemplo 7	732
Ejemplo 8	576
Ejemplo 9	751
Ejemplo 10	802

5

10

15

20

25

Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	PT (%)
Ejemplo 12	725
Ejemplo 13	580
Ejemplo 15	663
Ejemplo 16	720
Ejemplo 18	709
Ejemplo 21	637
Ejemplo 23	681
Ejemplo 29	707
Ejemplo 36	649
Ejemplo 37	644
Ejemplo 45	609
Ejemplo 49	750
Ejemplo 65	568
Ejemplo 69	798
Ejemplo 74	688
Ejemplo 80	616
Ejemplo 81	706
Ejemplo 86	582
Ejemplo 94	574

5	Número de Ejemplo del Compuesto de Prueba	PT (%)
	Ejemplo 98	623
	Ejemplo 99	747

10

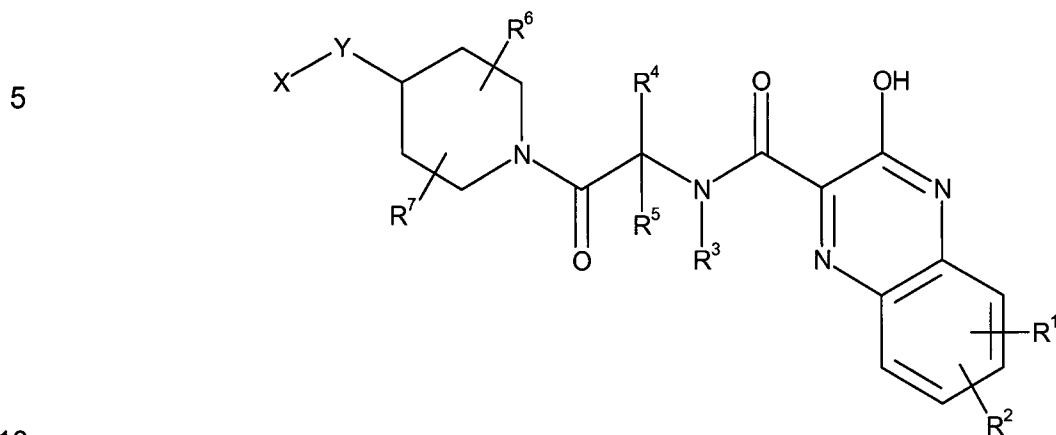
15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (i):



en donde:

cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un grupo hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20 cada uno de R^6 y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

25 X representa un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono monocíclico o bicíclico, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico (en donde el grupo heterocíclico incluye heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos, y contiene de 1 a 3 átomos seleccionados a partir del grupo que

consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno), el cual puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α ,

Y representa -CHRa-, -C(OH)Ra-, -CO-, -O-, -NRa-, -S-, -
5 SO- o -SO₂-,

Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono, o

en el caso en donde Ra en Y es un grupo alquilo de 1 a 4
10 átomos de carbono, un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono, Ra puede formar un anillo de 5 ó 6 miembros mediante su enlace con un átomo que sea un componente de X,

el grupo sustituyente α representa:

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo;

un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquino de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo
15 cicloalcoxilo de 3 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido con sustituyente(s) seleccionado(s) a partir del grupo sustituyente β ;

-OCORb, -CORb, -COORb, -CONRbRc, -NRbRc, -
NRbCORc, -NRbSORc, -NRbSO₂Rc, -SRb, -SORb, -SO₂Rb;

20 un grupo fenilo, y

un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, el cual puede estar sustituido con un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en donde el grupo heterocíclico incluye heterociclos aromáticos y heterociclos no aromáticos, y contiene de 1 a 3 átomos
25 seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de

nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno),

cada uno de Rb y Rc representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

5 el grupo sustituyente β representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcanoiloxilo de 1 a 4 átomos de carbono,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable
10 del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

3. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de R^1 y R^2 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

4. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 representan ambos un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable
15 del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

6. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

20 7. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de
25 carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, o un

grupo hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

8. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

9. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

10. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 representa un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, o un grupo 1-hidroxi-1-metil-etilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

11. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono.

12. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terbutilo o un grupo ciclopropilo, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

13. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable

del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde cada uno de R^6 y R^7 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

14. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable
5 del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^6 y R^7 representan ambos un átomo de hidrógeno.

15. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo
10 piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, o un grupo benzotiazolilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo
15 terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo acetoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo acetilo, un grupo metoxi-carbonilo, un grupo etoxi-carbonilo, un grupo dimetil-carbamoilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo morfolino, un grupo pirazolilo, un grupo metil-pirazolilo, un grupo
20 oxadiazolilo, un grupo metil-oxadiazolilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

16. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo
25 piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo, el cual puede

estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo piperidilo, un grupo pirrolidilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

17. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 3-piridazinilo, un grupo 2-pirimidinilo, o un grupo 5-pirimidinilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo terbutilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

18. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo o un grupo 2-piridilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, y un grupo trifluoro-metoxilo.

19. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

en donde X representa 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 4-trifluoro-metoxi-fenilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluoro-metil-piridin-2-ilo o 6-metoxi-piridin-3-ilo.

5 20. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo quinolilo, o un grupo isoquinolilo, el cual puede
10 estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

 el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo terbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo fluoro-metilo, un grupo difluoro-metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo, un grupo fenilo, y un grupo piridilo.

15 21. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X representa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, o un grupo pirimidinilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

20 el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluoro-metilo, un grupo metoxilo, un grupo trifluoro-metoxilo y un grupo fenilo.

25 22. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

en donde X representa un grupo fenilo o un grupo piridilo, el cual puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente α , y

el grupo sustituyente α representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo trifluoro-metilo, y un grupo trifluoro-metoxilo.

23. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde Y representa -CO-, -O- o -NRa-, Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, y Ra puede formar un anillo de 5 miembros mediante su enlace con un átomo que sea un componente de X en el caso en donde Ra sea un grupo etilo en Y.

24. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde Y representa -O- o -NRa-, y Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

25. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde Y representa -O-.

26. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

N-((1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-

fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-((1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

- N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- 5 N-[(1S)-1-[(4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 10 N-[(1S)-1-[(4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 15 N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- 20 3-idroxi-N-[(1S)-1-({4-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
- 25 N-[(1S)-1-({4-[(2,4-difluoro-fenil)-(idroxi)-metil]-

piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2-hidroxi-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-ciclopropil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida.

15 27. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

N-[(1S)-2-[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-

fenoxi]-piperidin-1-il}-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-((1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-((1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-idroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

15 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-idroxi-N-[(1S)-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

25 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-idroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

- N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinossalin-2-carbossamida,
- 5 N-[(1S)-1-[(4-(2-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(3-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(4-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 10 N-[(1S)-1-[(4-(4-cloro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metossi)-fenossi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(4-ciano-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(2,4-difluoro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-[(4-(3,4-difluoro-fenossi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 15 N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 3-idroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinossalin-2-carbossamida,
- 20 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il]-2-oss-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il]-2-oss-etil]-3-idroxi-quinossalin-2-carbossamida,
- 25 N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenossi)-piperidin-1-il]-

- 2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-
 2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-{4-[4-(trifluoro-metoxi)-
 5 fenoxi]-piperidin-1-il}-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-
 2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-
 il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 10 N-((1S)-1-ciclopropil-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-
 il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-ciclopropil-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-
 piperidin-1-il}-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-
 ciclopropil-2-oxo-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-ciclopropil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-
 piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-
 carboxamida,
 N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(2-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 15 N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-2,2-dimetil-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-
 carbonil}-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-
 20 dimetil-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-2,2-dimetil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-
 piperidin-1-il}-carbonil)-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 N-((1S)-1-{[4-(4-ciano-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-2,2-
 dimetil-propil)-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,
 25 N-((1S)-1-{[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-

2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-

2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-

5 piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-

carbonil)-2,2-dimetil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-[(1S)-2,2-dimetil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-

oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-

10 carboxamida.

28. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de los siguientes:

N-[(1S)-2-[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-oxo-

etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(2,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-

oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-[4-(3,4-difluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-1-metil-2-

oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-

15 metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-2-{4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-1-

metil-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-{[5-(trifluoro-metil)-

piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-etil]-quinoxalin-2-carboxamida,

20 N-[(1S)-1-{[4-(4-cloro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-{[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-carbonil}-

propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-

25 carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

5 N-[(1S)-1-[(4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il)-carbonil]-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-({4-[4-(trifluoro-metoxi)-fenoxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-propil]-quinoxalin-2-carboxamida,

10 N-[(1S)-1-({4-[(5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

N-[(1S)-1-({4-[(5-cloro-piridin-2-il)-oxi]-piperidin-1-il}-carbonil)-2-metil-propil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida,

3-hidroxi-N-[(1S)-2-metil-1-[(4-{[5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il]-oxi}-piperidin-1-il)-carbonil]-propil]-quinoxalin-2-carboxamida, y

N-[(1S)-1-ciclopropil-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-hidroxi-quinoxalin-2-carboxamida.

29. Una composición farmacéutica, la cual comprende, como un ingrediente activo, un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

15 30. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea.

20 31. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, para el uso en la prevención y/o el tratamiento de tromboembolismo, deficiencia congénita del factor anticoagulante, o anomalía de plasminógeno.

25

32. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, para el uso en la prevención de trombogénesis en seguida de cirugía de reemplazo de válvula artificial, o trombogénesis causada por fibrilación auricular no valvular, o fibrilación auricular que acompaña a cardiopatía valvular.

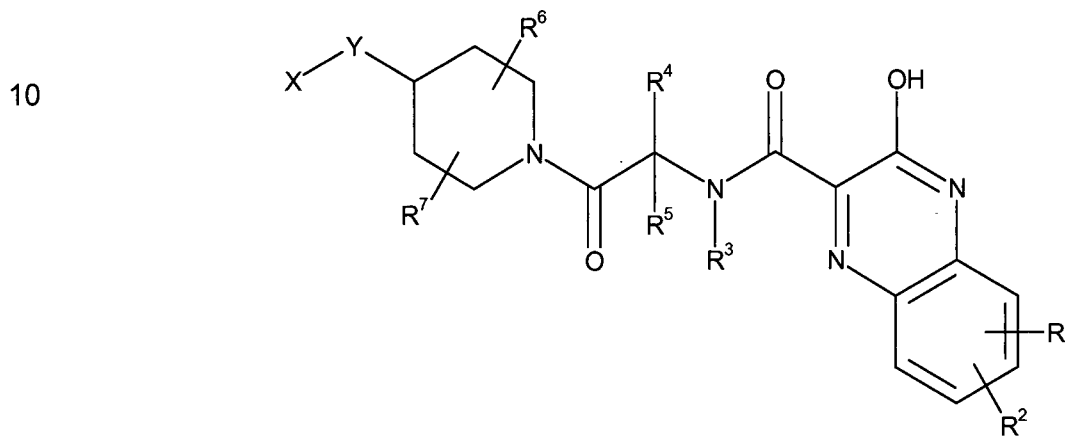
33. El uso de un compuesto o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para la elaboración de un medicamento para prevenir y/o tratar un trastorno de la coagulación sanguínea.

34. El uso de un compuesto o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para la elaboración de un medicamento para prevenir y/o tratar tromboembolismo, deficiencia congénita del factor anticoagulante, o anormalidad de plasminógeno.

35. El uso de un compuesto o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para la elaboración de un medicamento para prevenir trombogénesis en seguida de cirugía de reemplazo de válvula artificial, o trombogénesis causada por fibrilación auricular no valvular, o fibrilación auricular que acompaña a cardiopatía valvular.

RESUMEN

La presente invención proporciona un derivado de hidroxiquinoxalin-carboxamida novedoso que es útil para prevenir y/o tratar los trastornos de la coagulación sanguínea. Un compuesto representado por la fórmula (i), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

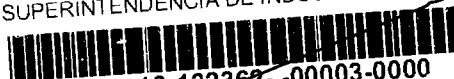


en donde cada uno de R¹ y R² representa independientemente un grupo tal como un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R³ representa un grupo tal como un átomo de hidrógeno; cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un grupo tal como un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada uno de R⁶ y R⁷ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; X representa un grupo tal como un grupo cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros, el cual puede estar sustituido con los sustituyentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes α; Y representa un grupo tal como -CO-, -O- o -NRa-, y Ra representa un grupo tal como un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

201176

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 251
FECHA : ENERO 3 DE 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 317

XXXX CONSIGNACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 315

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA

CAVELLER ABOGADOS CONSIGNACION BANCO DE BOGOTA 062754387

139277345 03/01/2010 69,924,000.00

XXXX CONCEPTO XXXX

CANT. PENTIS-100 CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL

27,000.00

TOTAL : 27,000.00

SOM: VEINTISIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APL. CASO AL ASUNTO NO.

Colo: 15869-841-024-4

417 301760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 315

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 252
FECHA : ENERO 3 DE 2011

FORMA DE CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PASO	CANAL	CUEN
-------------	-----------	-------	------

CAVELIER A0664006	CONSIGNACION	BANCO DE PUERTO RICO	662758397	0,9277005	13370170107	69,874,000.00
-------------------	--------------	----------------------	-----------	-----------	-------------	---------------

FORMA DE DEPOSITO

CANT.	RENTIFICADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
-------	-------------	----------	----------------

1	50005-01-01 SOLICITUDES	REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	27,000.00
TOTAL :			\$ 27,000.00

SON VEINTISIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ABONTO No.

Colo: 15869-841-024-4

IMPORTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378- FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 317

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 253
FECHA : ENERO 3 DE 2011

IMPORTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 315

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA

PAVELER ASSOCIATES CONSIGNACION BANCO DE BOGOTA 062754387

179277305 03/01/2010 69,824,000.00

IMPORTE

CANT. REMITIDO CONCEPTO TOTAL CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

*** REINVIDICACION UNITARIA ADICIONAL

27,000.00

SON: VEINTISIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL ASUNTO No.

Colo: 15889-811-024-4

8001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 317

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 272
FECHA : ENERO 3 DE 2011

***** 0 0 5 1 0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132362-00003-0000

Fecha: 2011-01-06 11:36:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 315

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CU

CAVELIER ABOGADOS CONSIGNACION BANCO DE BOGOTA 061754387 139277305 03/01/2010 119,000.00

***** 0 0 5 1 0 *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	119,000.00
		TOTAL :	\$ 119,000.00

SON: CIENTO DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Colo: 15869-841-024-4

945

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 132362
	Solicitud internacional	pct/jp2009/055741
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13100
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 28 ABR. 2011



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

jfernand

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 10-132362

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **630** DE

FECHA **21 DE JULIO DE 2011** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **14 DE OCTUBRE DE 2011**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI X

NO