

**COMPUESTO NOVEDOSO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA MISMA
COMO INGREDIENTE ACTIVO**

CAMPO TÉCNICO

5

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso, y una composición farmacéutica que incluye la misma como ingredientes activos.

Esta solicitud reclama prioridad a y el beneficio de la Solicitud de Patente Coreana No. 10-2022-0070989, presentada el 10 de junio de 2022, y la Solicitud de Patente Coreana No. 10-2023-0074884, presentada el 12 de junio de 2023, cuya descripción de la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés) es una enfermedad en la cual la fibrosis del parénquima pulmonar progresa de manera crónica y se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias en la pared alveolar, que induce fibrosis y causa graves cambios estructurales en el tejido pulmonar, resultante en una disminución gradual en la función pulmonar. Si la fibrosis del parénquima pulmonar continúa progresando debido a la IPF, puede ocurrir falla respiratoria e incluso provocar la muerte. Sin embargo, como no existe un tratamiento efectivo, la IPF es una enfermedad altamente mortal que tiene una tasa de supervivencia de 5 años de menor que el 40% y una tasa de supervivencia de 10 años menor que el 15%, después del diagnóstico. La pirfenidona y el nintedanib, que actualmente se utilizan clínicamente como fármacos terapéuticos para fibrosis pulmonar, fueron aprobados por la FDA de EE.UU., pero muestran un bajo efecto del tratamiento al mostrar una mejora de función pulmonar de únicamente alrededor del 10%. Además, ambos tratamientos no muestran una diferencia significativa en la prolongación de la expectativa de vida del paciente después del diagnóstico. Por consiguiente, existe una necesidad para el desarrollo de un tratamiento para la fibrosis pulmonar a través de un nuevo mecanismo.

20

25

30

En el tejido dañado, las proteínas inflamatorias tal como TGF- β y TNF- α se producen y secretan fuera de las células, provocando cambios funcionales y estructurales en el citoesqueleto y un proceso de curación. En condiciones normales, después del proceso de curación, las proteínas inflamatorias y la matriz extracelular acumulada (ECM, por sus siglas en inglés) se reducen y ocurre un proceso de recuperación, pero en condiciones patológicas, la acumulación de la ECM secretada continúa sin que proceda una recuperación normal. Este es uno de los principales mecanismos que

causantes de la fibrosis. Las células responden a los estímulos físicos externos provocando cambios en la expresión de gen, la morfología celular y el citoesqueleto a través de cambios en la transmisión de señal intracelular (mecanotransducción) e interacciones de célula a célula. Estos cambios celulares sirven como una fuerza impulsora importante para el movimiento celular y la remodelación de superficie celular. Cuando el tejido dañado no puede restaurarse a su estado original a través de repetidos procesos de curación anormales debido a la afluencia continua de varios factores externos, el tejido dañado se convierte en tejido fibrótico.

La transición epitelial-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés) y la transición de fibroblasto-miofibroblasto (FMT, por sus siglas en inglés) son los mecanismos clave que causan la fibrosis pulmonar. En el tejido dañado de los alvéolos, se secreta la citocina inflamatoria, TGF- β , y en la capa epitelial activada, la EMT resulta de la degradación del tejido conectivo celular causado por una señal inflamatoria, y las células epiteliales se convierten en fibroblastos. Además, cuando los fibroblastos presentes en la capa subepitelial reciben daño mecánico y físico de estímulos externos, las fibras de estrés se expresan a través de la vía de mecanotransducción. Además, se activa de manera efectiva por citocinas que causan fibrosis, y los fibroblastos se convierten en miofibroblastos por la FMT. Los cambios en el citoesqueleto ocurren a partir del proceso anterior. El citoesqueleto consiste en microtúbulos, microfilamentos de actina y filamentos intermedios y no solo mantiene la estructura esquelética de células, sino que también realiza varias funciones tal como el movimiento e interacción celular con un ambiente externo. Entre ellos, el microfilamento de actina es un microfilamento que consiste en actina globular (G-actina) como un monómero, y una actina filamentosa (F-actina) como un filamento polimérico, y está involucrado en la movilidad de células tal como lamelipodios o filopodio, y también es muy importante en la transformación celular (EMT y FMT) causada por estímulos mecánicos externos. La transformación celular se logra mediante cambios en el citoesqueleto, y uno de los factores que causan cambios en el citoesqueleto es la polimerización de actina.

El control de los cambios citoesqueléticos es importante en la fibrosis pulmonar, y un mecanismo anormal de fibrosis pulmonar puede mejorarse mediante el control de la polimerización de actina. Las células controlan la movilidad celular a través de la polimerización de actina y forman fibras de estrés para causar la remodelación citoesquelética, y una proteína objetivo involucrada en ello es una proteína de unión por actina. El complejo Arp2/3, la cual es una proteína objetivo, actúa sobre la nucleación entre varios pasos que controlan la movilidad del citoesqueleto y sirve para formar ramificaciones de filamentos, y consta de 7 subunidades (Arp2, Arp3, ARPC1, ARPC2, ARPC3, ARPC4 y ARPC5). Aquí, el complejo Arp2/3 afecta la amplificación de los microfilamentos de actina a través de ramificación de actina y está asociado con la velocidad de formación de la red de actina en

fibroblastos. Por consiguiente, la transformación celular puede controlarse al controlar la función del complejo Arp2/3 para suprimir los cambios en la red de actina y citoesqueleto debido a la polimerización de actina.

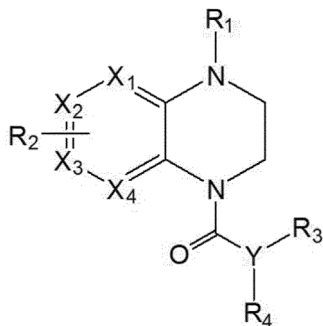
La fibrosis pulmonar ocurre entre el tejido y los vasos sanguíneos que rodean los alvéolos y, en particular, la IPF es una enfermedad en la cual el tejido se endurece gradualmente por la acumulación de ECM debido a los miofibroblastos. Esta enfermedad causa la contracción de miofibroblastos inducida por cambios en el citoesqueleto de fibroblastos, lo que resulta en la inducción de endurecimiento de tejido y función respiratoria reducida de los pulmones. Los cambios en el citoesqueleto están asociados con la actividad de los miofibroblastos, y el biomarcador clave para la actividad de miofibroblastos es conocida al ser la actina de músculo liso α (α -SMA). Los resultados de un estudio reciente revelan que, cuando los fibroblastos derivados de IPF se trataron con la citocina TGF- β , la expresión de α -SMA aumentó. Por consiguiente, un sello distintivo de la actividad de miofibroblastos involucrados en la fibrosis es la expresión de α -SMA. A partir de los resultados de estudios anteriores, se cree que la mejora en la transformación celular mediante el control del citoesqueleto es un mecanismo para tratar la IPF. Por lo tanto, se pretende desarrollar un fármaco para tratar varias enfermedades relacionadas con fibrosis, incluyendo IPF mediante el desarrollo de un material para controlar la función del complejo Arp2/3 involucrado en la polimerización de actina que controla los cambios citoesqueléticos.

Problema Técnico

La presente invención se ideó para resolver los problemas anteriores, y los inventores desarrollaron un compuesto novedoso el cual puede tratar enfermedades relacionadas con el citoesqueleto, tal como fibrosis pulmonar, al inhibir un factor de fibrosis pulmonar y un factor inflamatorio y que regula la polimerización de actina, completando de esa forma la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a proporcionar un compuesto representado por la Fórmula Química 1 a continuación, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

[Fórmula química 1]



La presente invención también está dirigida a proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar, la cual incluye el compuesto, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo.

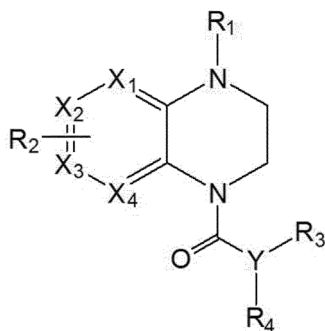
5 La presente invención también está dirigida a proporcionar un kit para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con fibrosis pulmonar, la cual incluye la composición.

Sin embargo, los problemas técnicos que se resolverán en la presente invención no se limitan a los problemas descritos anteriormente, y otros problemas que no se describen aquí serán completamente comprendidos por aquellos expertos en la técnica a partir de las siguientes descripciones.

Los documentos de la técnica relacionados de la presente invención son como siguen:
(Documento de No Patente 001) Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 8, a018226 (2016)
(Documento de No Patente 002) J. Clin. Invest. 119, 1420-1428 (2009).
(Documento de No Patente 003) Front. Bioeng. Biotechnol. 8, 609653 (2020).
15 (Documento de No Patente 004) Cancers 13, 1882 (2021)
(Documento de No Patente 005) Mol. Biol. Cell 12, 2730 -2741 (2001)
(Documento de No Patente 006) Am J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 315, L59-L65
(2018)
(Documento de No Patente 007) Mol. Biol. Cell 24, 2861-2875 (2013)
20 (Documento de No Patente 008) Front. Pharmacol. 5, 00051 (2014)
(Documento de No Patente 009) Br. J. Pharmacol. 179, 125-140 (2022)
[Solución Técnica]

La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula Química 1 a continuación, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

25 [Fórmula química 1]



(En la Fórmula química 1,
X₁ a X₄ pueden ser cada uno independientemente N o C;

Y puede ser N, S u O;

R₁ puede ser alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 20 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo aromático cíclico de 3 a 10 miembros, un grupo aromático heterocíclico de 3 a 10 miembros, -CO-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -CO-(arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido), y

al menos un H de R₁ puede estar sustituido con halógeno, un grupo ciano, arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido, o sustituido con halógeno o no sustituido, heteroarilo de 5 a 12 átomos de carbono no sustituido;

cuando todos los X₁ a X₄ son C, R₂ puede ser hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y cuando uno o más de los X₁ a X₄ son N, R₂ puede ser hidrógeno;

R₃ y R₄ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros, en donde al menos un H en el anillo puede estar sustituido con -OH, -NH₂, dimetilamina, -NH-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-(alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-COCH₃, -NH-SO₂CH₃, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, y

cuando R₃ y R₄ no forman un anillo, R₄ puede ser hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, R₃ puede ser alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono, -CH₂-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), -CH₂-(heterocicloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono) o -CH₂-(grupo aromático heterocíclico de 3 a 6 miembros), al menos un H de R₃ puede estar sustituido con -OH, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acetilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, -COCF₃ o -SO₂CH₃; y

el heterocicloalquilo, el grupo heterocíclico y el heteroarilo incluyen cada uno independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, P y S.)

En otra modalidad de la presente invención, R₃ y R₄ están unidos entre sí para formar un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el cual incluyen uno o dos átomos de N en el anillo, en donde Y es N. Al menos un H en el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros formado por R₃ y R₄ puede estar sustituido con -OH, -NH₂, dimetilamina, -NH-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-(alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-COCH₃, -NH-SO₂CH₃, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a esto.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, R₁ puede ser un grupo aromático cíclico de 6 miembros, un grupo aromático heterocíclico de 6 miembros, -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, -CO-arilo o -CO-(alquilo de 4 a 5 átomos de carbono), en donde el grupo aromático heterocíclico de 6 miembros puede incluir al menos un N, y el heterocicloalquilo de 6 miembros puede incluir al menos un O. Al menos un H de R₁ puede estar sustituido con halógeno, un grupo ciano, arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno

o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido, pero la presente invención no se limita a esto.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula Química 1 puede ser cualquiera seleccionado del grupo que consiste en los siguientes

5 compuestos, pero la presente invención no se limita a ellos:

(1) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(2) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

10 (3) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(4) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(5) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(6) (*R*)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(7) (*R*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

20 (8) (*S*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(9) (*S*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

(10) (*S*)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxamida;

25 (11) (*S*)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;

(12) (*S*)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona;

30 (13) (*S*)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)metanona;

(14) (*S*)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il)metanona;

(15) (*S*)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-

- carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida;
- (16) (S)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida;
- (17) (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (18) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (19) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (20) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (21) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (22) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (23) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (24) (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 20 (25) (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (26) (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (27) (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (28) N-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (29) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (30) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (31) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (32) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

- 1(2H)-carboxamida;
- (33) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (34) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-
- 5 1(2H)-carboxamida;
- (35) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (36) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (37) N-((1H-imidazol-4-)metil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (38) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirazin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (39) (*R*)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-hidroxi-pirrolidin-
- 15 1-il)metanona;
- (40) (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona;
- (41) N-(azetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 20 (42) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilazetidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (43) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilazetidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (44) N-(1-acetilazetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (45) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (46) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (47) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (48) 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (49) (*S*)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

- carboxamida;
- (50) 4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (51) (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (52) 4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (53) (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (54) (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (55) (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (56) (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (57) (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (58) (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (59) (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 20 (60) (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (61) 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetidín-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (62) 4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (63) 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (64) 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (65) (R)-6-fluoro-4-fenil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (66) (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona;
- (67) 4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
- (68) (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

- (69) (*S*)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (70) (*R*)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (71) (*S*)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (72) (*R*)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (73) (*R*)-4-(piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (74) N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (75) (*R*)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (76) (*R*)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (77) 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (78) (*S*)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-metanona;
- 20 (79) (*S*)-4-(4-cianofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (80) (*S*)-4-(pirazin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (81) (*S*)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (82) N-(1-isobutylpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (83) N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (84) (*R*)-4-bencil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (85) (*S*)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;
- (86) (*S*)-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona;
- (87) (*R*)-4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

- (88) 4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (89) 4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 5 (90) (*R*)-4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (91) (*R*)-4-(4-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (92) (*R*)-4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 10 (93) 4-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (94) 4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (95) (*R*)-4-(4-clorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (96) (*S*)-(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;
- (97) (*S*)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;
- 20 (98) (*R*)-4-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (99) N-(oxetan-3-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (100) 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (101) 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (102) N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (103) 4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[3,4-b]pirazin-1(2H)-il)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metanona;
- 30 (104) (*R*)-4-ciclohexil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (105) (*R*)-4-ciclohexil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (106) (*R*)-4-ciclohexil-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-

- carboxamida;
- (107) (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
- (108) (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
- (109) (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona;
- 5 (110) (*R*)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (111) (*R*)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (112) (*S*)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;
- 10 (113) (*S*)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona;
- (114) 4-benzoil-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (115) (*S*)-4-benzoil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 15 (116) (*R*)-4-benzoil-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (117) (*S*)-4-(2-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (118) (*R*)-4-(2-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 20 (119) (*R*)-4-(3-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (120) (*S*)-4-(3-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 25 (121) (*R*)-4-(3-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (122) (*S*)-4-(4-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (123) (*R*)-4-(4-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- 30 (124) 4-(4-fluorobenzoil-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (125) 4-(3-metilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;
- (126) 4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-

1(2H)-carboxamida;

(127) N-((1-isobutylpiperidin-4-il)metil)-4-(3-metilbutanoil)-3,4-dihidroquinoxalina-

1(2H)-carboxamida;

(128) (*R*)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-

5 1(2H)-carboximida;

(129) (*R*)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida; y

(130) 4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

10 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con fibrosis pulmonar, el cual incluye el compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona un método para prevenir o tratar una
15 enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar, que incluye administrar el compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

Además, la presente invención proporciona un uso del compuesto representado por la
Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
20 para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar.

Además, la presente invención proporciona un uso del compuesto representado por la
Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
para preparar un fármaco para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar.

En una modalidad de la presente invención, la composición puede inhibir la
25 polimerización de actina, pero la presente invención no se limita a ello.

En otra modalidad de la presente invención, la composición puede inhibir el nivel o la actividad de una citocina inflamatoria, pero la presente invención no se limita a ello.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, la composición puede reducir el nivel o la actividad de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en α -SMA, COL1A1, COL4A1, fibronectina, F-actina e IL-6, pero la presente invención no se limita a ello.
30

Incluso en otra modalidad de la presente invención, la enfermedad relacionada con fibrosis pulmonar puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial no específica, neumonía organizada criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis

respiratoria, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial linfática, fibroelastosis pleuroparenquimal idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), pero la presente invención no se limita a ellas.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, la enfermedad relacionada con fibrosis pulmonar puede ser una enfermedad relacionada con fibrosis pulmonar acompañada por la sobreactivación de la polimerización de actina, pero la presente invención no se limita a ellas.

Además, la presente invención proporciona un kit para prevenir o tratar fibrosis pulmonar, que incluye el compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o la composición.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para inhibir fibrosis pulmonar y/o inflamación pulmonar, el cual incluye el compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

Además, la presente invención proporciona un método para inhibir o mejorar la fibrosis pulmonar y/o la inflamación pulmonar, el cual incluye administrar el compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

Además, la presente invención proporciona un uso del compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir fibrosis pulmonar y/o la inflamación pulmonar.

Además, la presente invención proporciona un uso del compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un fármaco para inhibir o mejorar la fibrosis pulmonar y/o la inflamación pulmonar.

[Efectos Ventajosos]

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso útil para la preparación de un medicamento capaz de tratar enfermedades relacionadas al regular la función y diferenciación del citoesqueleto involucrado en el proceso de fibrosis pulmonar. Se confirmó que el compuesto novedoso de conformidad con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es efectivo para controlar la polimerización de actina requerida para formar el citoesqueleto, y se suprimió eficazmente la expresión de α -SMA y F-actina, la cual son los principales factores causantes de la fibrosis en fibroblastos derivados del tejido pulmonar. Además, se confirmó que cuando los macrófagos activados se trataron con el compuesto, el nivel de citocina inflamatoria generada por los macrófagos disminuyó de manera significativa. Por consiguiente, se espera que el compuesto novedoso de conformidad con la presente invención sea útil en la prevención y tratamiento de varias enfermedades

relacionadas con fibrosis pulmonar como un agente efectivo en inhibir o mejorar la fibrosis pulmonar.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La Figura 1A muestra los resultados de inducción de polimerización de actina después de tratar un monómero de actina con un compuesto de la presente invención y entonces medir la actividad de polimerización de actina para confirmar la actividad inhibidora de la polimerización de actina del compuesto de conformidad con la presente invención.

10 La Figura 1B muestra los resultados de inducción de polimerización de actina después de tratar un monómero de actina con un compuesto de la presente invención y entonces medir las unidades de fluorescencia relativa (RFU, por sus siglas en inglés) para confirmar la actividad inhibidora de la polimerización de actina del compuesto de conformidad con la presente invención.

15 Las Figuras 2A a 2D muestran imágenes de alta resolución que confirman los niveles de expresión de biomarcadores de fibrosis pulmonar como α -SMA y F-actina utilizando un microscopio confocal después de inducir fibrosis mediante el tratamiento de fibroblastos derivados de tejido pulmonar humano (MRC5) con DMSO, un compuesto de la presente invención, CK-666 (inhibidor de polimerización de actina), o nintedanib y después con TGF- β 1, y resultados de cuantificación para confirmar el efecto inhibidor de fibrosis pulmonar del compuesto de conformidad con la presente invención (Figuras 2A y 2B, las imágenes de α -SMA intracelular y los resultados de cuantificación de los niveles de α -SMA; las Figuras 2C y 2D, las imágenes de F-actina intracelular y los resultados de cuantificación de los niveles de F-actina).

20 La Figura 3 muestra los resultados de medición del nivel de proteína IL-6 secretada *ex vivo* después del tratamiento con un compuesto de la presente invención o no mientras se induce la diferenciación de THP-1 en macrófagos M1 para confirmar el efecto inhibidor de fibrosis pulmonar causado por el efecto antiinflamatorio del compuesto de conformidad con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[Modos de la Invención]

30 La presente invención se refiere a un compuesto novedoso que se completó al confirmar que el compuesto es eficaz no solamente para regular la formación anormal del citoesqueleto sino también para inhibir la generación de un factor relacionado con fibrosis pulmonar que incluye α -SMA al inhibir la polimerización de actina.

Específicamente, en una modalidad de la presente invención, se preparó un

compuesto novedoso de conformidad con la presente invención (Ejemplo Experimental 1).

En otra modalidad de la presente invención, como un resultado de inducir polimerización de actina después de tratar un monómero de actina con el compuesto de conformidad con la presente invención, se confirmó que la actividad de polimerización de actina se reduce
5 significativamente por el compuesto anterior, que indica que el compuesto tiene un excelente efecto inhibidor de la polimerización de actina (Ejemplo Experimental 2).

Incluso en otra modalidad de la presente invención, como un resultado para medir el cambio en los niveles de factores relacionados con fibrosis, tales como α -SMA y F-actina, al tratar MRC5 con un compuesto de conformidad con la presente invención, se confirmó que los niveles de los
10 principales biomarcadores de fibrosis pulmonar, tales como α -SMA y F-actina, disminuyen significativamente mediante el tratamiento con el compuesto de la presente invención (Ejemplo Experimental 3).

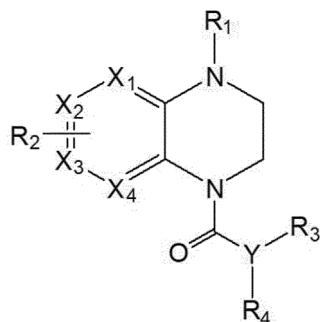
Incluso en otra modalidad de la presente invención, como un resultado de verificar el efecto inhibidor de α -SMA de compuestos de conformidad con la presente invención, se confirmó que
15 los compuestos pueden inhibir de manera eficaz la expresión de proteína de α -SMA en MRC5 (Ejemplo Experimental 4).

Incluso en otra modalidad de la presente invención, como un resultado de observación de los niveles de generación y secreción del principal factor inductor de fibrosis IL-6 después de tratar macrófagos activados con el compuesto de conformidad con la presente invención, se confirmó que el
20 nivel de IL-6 se reduce significativamente mediante el tratamiento con el compuesto de la presente invención (Ejemplo Experimental 5).

Los resultados anteriores probaron que el nuevo compuesto de conformidad con la presente invención puede inhibir de manera eficaz un factor inductor de fibrosis pulmonar, y se espera que la presente invención se aplique en los campos terapéuticos de varias enfermedades relacionadas
25 con fibrosis pulmonar.

A continuación, se describirá la presente invención en detalle.

La presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula Química 1 a continuación, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(En la Fórmula Química 1,

X₁ a X₄ pueden ser cada uno independientemente N o C;

Y puede ser N, S u O;

- 5 R₁ puede ser alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 20 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo aromático cíclico de 3 a 10 miembros, un grupo aromático heterocíclico de 3 a 10 miembros, -CO-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -CO-(arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido), y
- 10 al menos un H de R₁ puede estar sustituido con halógeno, un grupo ciano, arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido o no sustituido con halógeno, o heteroarilo de 5 a 12 átomos de carbono sustituido o no sustituido con halógeno; cuando todos los X₁ a X₄ son C, R₂ puede ser hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y cuando uno o más de los X₁ a X₄ son N, R₂ puede ser hidrógeno (esto es, cuando uno o más de los X₁ a X₄ son N, R₂ es hidrógeno, que se une a X_n, diferente a N. En otras palabras, cuando uno o más de los X₁ a X₄ son N, H del anillo formado por X₁ a X₄ no está sustituido);
- 15 R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo de 5 ó 6 miembros, en donde al menos un H en el anillo puede estar sustituido con -OH, -NH₂, dimetilamina, -NH-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-(alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-COCH₃, -NH-SO₂CH₃, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, y
- 20 cuando R₃ y R₄ no forman un anillo, R₄ puede ser hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, R₃ puede ser alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono, -CH₂-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), -CH₂-(heterocicloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono) o -CH₂-(grupo aromático heterocíclico de 3 a 6 miembros), al menos un H de R₃ puede estar sustituido con -OH, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acetilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, -COCF₃ o -SO₂CH₃; y
- 25 el heterocicloalquilo, el grupo heterocíclico y el heteroarilo incluyen cada uno independientemente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, P y S.)

Aquí, -CO-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) se refiere a alquilo de 1 a 6 átomos

de carbono unido a CO. Por ejemplo, cuando R₁ es -CO-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono unido a un átomo de nitrógeno (N) a través de CO.

En la presente invención, cuando R₃ y R₄ están unidos entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros, significa que R₃ y R₄ están unidos entre sí a través de otro átomo para formar una estructura de anillo. El anillo puede estar formado por un enlace simple, un enlace múltiple (un enlace doble, un enlace triple, etc.) o una combinación de los mismos (es decir, incluyendo tanto cicloalquilo como aromático cíclico), un anillo compuesto por todos átomos de C, o un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos. Preferiblemente, cuando R₃ y R₄ están unidos entre sí para formar un anillo de 5 o 6 miembros, tanto R₃ como R₄ son C.

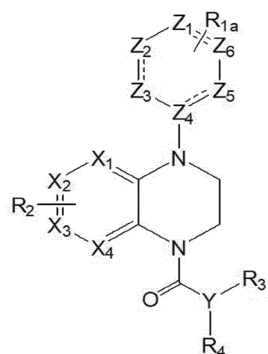
En una modalidad de la presente invención, R₃ y R₄ están unidos entre sí para formar heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros, que incluyen uno o dos átomos de N en este anillo. Aquí, Y puede ser N, pero la presente invención no se limita a ello. Además, en el heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros formado por R₃ y R₄, al menos un H puede estar sustituido con -OH, -NH₂, dimetilamina, -NH-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-(alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono), -NH-COCH₃, -NH-SO₂CH₃, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a ello.

En otra modalidad de la presente invención, R₁ puede ser un grupo aromático cíclico de 6 miembros (por ejemplo, arilo), un grupo aromático heterocíclico de 6 miembros por ejemplo, heteroarilo). -CH₂-arilo, -CH₂-heteroarilo, cicloalquilo de 6 miembros, heterocicloalquilo de 6 miembros, -CO-arilo o -CO-(alquilo de 5 a 4 átomos de carbono), en donde el grupo aromático heterocíclico de 6 miembros incluye al menos un N, y el heterocicloalquilo de 6 miembros puede incluir al menos un O, pero la presente invención no se limita a esto. Además, al menos un H de R₁ puede estar sustituido con halógeno, un grupo ciano, arilo de 6 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido, o heteroarilo de 5 a 12 átomos de carbono sustituido con halógeno o no sustituido, pero la presente invención no se limita a esto.

Incluso en otra modalidad de la presente invención, cuando R₃ y R₄ no forman un anillo, R₄ puede ser hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, y R₃ puede ser -CH₂-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), -CH₂-(heterocicloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono) o -CH₂-(grupo aromático heterocíclico de 3 a 6 miembros). En este caso, el heterocicloalquilo puede ser un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene uno o dos átomos de N u O, y el grupo aromático heterocíclico puede ser un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de N, pero la presente invención no se limita a ello.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto puede estar representado por la Fórmula Química 1-1 a continuación, pero la presente invención no se limita a ello:

[Fórmula Química 1-1]



(En la Fórmula Química 1-1,

X_1 a X_4 son cada uno independientemente N o C;

Z_1 a Z_6 son cada uno independientemente N, O o C;

R_{1a} es hidrógeno, halógeno o un grupo ciano;

R₂ es hidrógeno, halógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

R₃ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono,

heterocicloalquilo de 2 a 10 átomos de carbono, $-\text{CH}_2-$ (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), $-\text{CH}_2-$ (heterocicloalquilo de 2 a 6 átomos de carbono) o $-\text{CH}_2-$ (grupo aromático heterocíclico de 3 a 6 miembros), en donde al menos un H de R_3 puede estar sustituido con $-\text{OH}$, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, acetilo, alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, $-\text{COCF}_3$ o $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; y

R₄ es hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

en donde los grupos heterocicloalquilo y heterocíclico incluyen cada uno de manera

15 independiente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O, P y S.)

En la Fórmula Química 1-1, una línea continua y una línea de puntos (es decir,) indican que dos átomos están unidos por un enlace simple o un enlace doble.

Preferiblemente, el compuesto puede ser cualquiera de los compuestos mostrados en el Cuadro 1 a continuación, pero la presente invención no se limita a esto.

5 A través de la especificación, un grupo funcional puede escribirse al omitir un "grupo".

En la presente invención, "halógeno" incluye F, Cl, Br o I.

En la presente invención, "alquilo" se refiere a un hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado (o de cadena recta o lineal). Además, el alquilo de conformidad con la presente invención incluye hidrocarburo lineal o ramificado que incluye un grupo de anillo de hidrocarburo en un extremo o en el medio. En la presente invención, el alquilo puede ser alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono o de 1 a 3 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a ello. El alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, iso-amilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo o n-heptilo. En una modalidad de la presente invención, "alquilo" puede ser aminoalquilo o haloalquilo. El término "aminoalquilo" puede referirse a un grupo alquilo en el cual al menos un H está sustituido con átomos de N (por ejemplo, -NH-(alquilo de 1 a 5 átomos de carbono)), y "haloalquilo" puede referirse a un grupo alquilo en el cual al menos un H está sustituido con átomos de halógeno.

20 El compuesto de conformidad con la presente invención puede incluir un grupo alcoxi. En la presente invención, "alcoxi" se refiere a un enlace alquilo a un átomo de oxígeno individual (-O-R). En la presente invención, el alcoxi puede ser alcoxi de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a ellos. El alcoxi puede referirse, por ejemplo, a metoxi, etoxi, fenoxi o butoxi.

25 En la presente invención, "acetilo" se refiere a un grupo atómico monovalente ($\text{CH}_3\text{CO}-$) que consiste en un grupo metilo ($-\text{CH}_3$) y un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), y "acetilo sustituido con halógeno" significa que uno o más átomos de hidrógeno de acetilo están sustituidos con átomos de halógeno. Por ejemplo, en la presente invención, "acetilo sustituido con halógeno" puede ser trifluoroacetilo ($-\text{COCF}_3$).

30 En la presente invención, "sulfonilo" se refiere a un grupo atómico divalente ($-\text{SO}_2-$) que consiste en dos átomos de O y un átomo de S. Preferiblemente, el sulfonilo es alquilsulfonilo de unión a alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Por ejemplo, el sulfonilo puede ser metilsulfonilo de

unión a metilo.

En la presente invención, "amino" se refiere a un grupo funcional (-NH₂) en el cual el hidrógeno se une a un átomo de nitrógeno.

El compuesto de conformidad con la presente invención puede incluir un sustituyente
5 cíclico (por ejemplo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, etc.) que tiene un enlace individual, un enlace múltiple (un enlace doble, un enlace triple, etc.) o una combinación de los mismos. Es decir, el compuesto de conformidad con la presente invención puede incluir un grupo (hetero)cíclico que tiene un enlace sencillo y/o un enlace múltiple.

En la presente invención, "cicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo no
10 aromático cíclico saturado o parcialmente insaturado. En la presente invención, el cicloalquilo puede ser cicloalquilo de 3 a 20 átomos de carbono, de 3 a 15 átomos de carbono, de 3 a 12 átomos de carbono, de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono o de 3 a 5 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a ello. En otras palabras, el grupo cicloalquilo puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo,
15 cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo o ciclooctenilo. En la presente invención, "cicloalquilo" incluye "bicicloalquilo" o "tricicloalquilo". A menos que se indique de otra forma, el término "bicicloalquilo" o "tricicloalquilo" se refiere a una estructura que consiste en dos o más fracciones de cicloalquilo que tienen dos o más átomos en común. Además, el grupo cicloalquilo puede ser un anillo policíclico.

En la presente invención, "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo
20 cíclico que incluye uno o más heteroátomos en el anillo además de átomos de carbono. El heteroátomo puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en N, O, P y S. En una modalidad de la presente invención, el heterocicloalquilo puede ser una amina cíclica o una amina heterocíclica que tiene un átomo de N, y preferiblemente, una amina cíclica de 3 a 6 miembros. Por ejemplo, el heterocicloalquilo puede seleccionarse del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo, morfonilo,
25 piperazinilo, pirrolopirazinilo y azetidino. Alternativamente, el heterocicloalquilo puede ser un grupo cíclico de 4 a 6 miembros que tiene uno o más átomos de O. En la presente invención, el heterocicloalquilo incluye "biheterocicloalquilo". El biheterocicloalquilo consiste en dos o más anillos que tienen dos o más átomos en común, y uno o más de los dos o más anillos son heterocicloalquilo.

En la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema aromático (anillo aromático)
30 que incluye uno o más anillos, los cuales se utilizan solos o en combinación, y también incluyen un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos de carbono. En la presente invención, el arilo puede ser un arilo de 3 a 20 átomos de carbono, de 3 a 15 átomos de carbono, de 3 a 12 átomos de carbono, de 3 a 10 átomos de carbono, de 3 a 8 átomos de carbono, de 3 a 6 átomos de carbono, pero la presente invención no se limita a ellos. "Arilo" puede ser, por ejemplo,

fenilo, bencilo, naftilo o tetrahidronaftilo, pero la presente invención no se limita a ellos. El arilo incluye heteroarilo.

En la presente invención, "heteroarilo" se refiere a un compuesto orgánico monocíclico o bicíclico, el cual incluye uno o más heteroátomos en el anillo además de átomos de carbono. El heteroátomo puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en N, O, P y S. En una modalidad de la presente invención, el heteroarilo puede incluir al menos un N (es decir, al menos un C que constituye el anillo está sustituido con N). Alternativamente, en la presente invención, el heteroarilo puede ser una amina aromática. En otra modalidad de la presente invención, el heteroarilo puede incluir de uno a tres, uno o dos, o un átomo de N.

El arilo y heteroarilo (anillo aromático) de conformidad con la presente invención puede incluir, por ejemplo, fenilo, bifenilo, bencilo, benzoilo, bencidina, toluilo, tienilo, furilo, naftilo, imidazolilo (imidazol), pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, pirazinilo, pirolinilo, piridinilo (piridilo), piperazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, azaindazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, adeninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo e isómeros de los mismos.

Alternativamente, el compuesto de conformidad con la presente invención puede incluir un anillo policíclico que consiste en anillos múltiples unidos entre sí. Específicamente, el anillo policíclico se refiere a un sustituyente en el cual se forman dos o más anillos en una estructura lineal en ángulo o muy compacta. Por ejemplo, el compuesto puede incluir un anillo policíclico que tiene de 2 a 5 anillos combinados (es decir, un anillo policíclico con 2 a 5 anillos), un anillo policíclico que tiene de 2 a 4 anillos combinados o un anillo policíclico que tiene de 2 a 3 anillos combinados. Cada anillo que constituye el anillo policíclico puede ser cualquier anillo conocido en la técnica, así como los anillos descritos en la especificación. Por ejemplo, el anillo puede ser un anillo de 3, 4, 5, 6, 10 miembros, o una combinación de los mismos, y preferiblemente, anillo(s) de 5 y/o 6 miembros. Además, cada anillo que constituye el anillo policíclico puede estar compuesto únicamente de un enlace individual, o puede incluir un enlace múltiple (un enlace doble, un enlace triple, etc.). Cada anillo que constituye el anillo policíclico puede ser igual o diferente de los demás. Por ejemplo, el anillo puede ser cada uno de manera independiente cicloalquilo, heterocicloalquilo, un grupo aromático cíclico de 3 a 10 miembros, o un grupo aromático heterocíclico de 3 a 10 miembros.

Alternativamente, el compuesto de conformidad con la presente invención puede incluir un grupo heterocíclico. El anillo puede incluir un enlace simple o un enlace múltiple (un enlace doble, un enlace triple, etc.). En una modalidad de la presente invención, el grupo heterocíclico puede incluir uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

En la presente invención, "grupo aromático cíclico" se refiere a un sustituyente en el cual los compuestos de carbono se combinan en forma de anillo mediante un enlace insaturado (por ejemplo, un enlace doble), un par de electrones simples o un orbital vacío. Además, "grupo aromático heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico que tiene dos o más tipos diferentes de átomos que constituyen el anillo en el anillo aromático. En la presente invención, el grupo aromático (hetero)cíclico puede ser un grupo (hetero)cíclico de 3 a 10 miembros, de 3 a 8 miembros, de 3 a 6 miembros, de 3 a 5 miembros, de 4 a 6 miembros, de 4 ó 5 miembros o de 5 ó 6 miembros, pero la presente invención no se limita a ello.

En la presente invención, un sustituyente que tiene heteroátomos (un grupo heterocíclico, un grupo heterocicloalquilo, un grupo heteroarilo y otros tipos de grupos heterocíclicos) pueden incluir uno o más heteroátomos en su estructura principal. Por ejemplo, el sustituyente que tiene heteroátomos puede incluir de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 ó 2, o 1 heteroátomo, pero la presente invención no se limita a ello.

En la presente invención, el término "sustituido" en "sustituido o no sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto orgánico se sustituyen al introducir otro grupo atómico cuando forman un derivado, y un sustituyente se refiere al grupo atómico introducido. Es decir, en la presente invención, sustituir un grupo arbitrario significa que uno o más átomos de hidrógeno de un grupo funcional correspondiente se reemplazan por otros grupos atómicos. En la presente invención, en cada grupo funcional (alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi o acetilo), uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos cada uno independientemente con diferentes grupos atómicos. En la presente invención, "sustitución" incluye sustitución simple, sustitución doble, sustitución triple o sustitución cuádruple.

En la presente invención, a menos que se indique particularmente de otra forma, "sustituido o no sustituido" puede referirse a que al menos un átomo de hidrógeno (H) está sustituido con un grupo funcional diferente o no está sustituido. Por ejemplo, "arilo de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con halógeno" puede referirse a que arilo de 3 a 10 átomos de carbono no está sustituido, o al menos un H de arilo está sustituido con halógeno.

En la presente invención, el término "isómero" se refiere a un compuesto que tiene la misma fórmula molecular pero tiene diferentes métodos de conexión o disposiciones espaciales de los átomos constituyentes dentro de la molécula. Los isómeros incluyen, por ejemplo, isómeros estructurales y estereoisómeros. El estereoisómero puede ser un diastereómero o un enantiómero. El enantiómero se refiere a un isómero el cual no se superpone a su imagen especular similar a la relación entre la mano izquierda y la mano derecha y también se denomina isómero óptico. Los enantiómeros se clasifican en R (recto: en el sentido de las manecillas del reloj) y S (sinistro: en el sentido contrario

a las manecillas del reloj) cuando existen cuatro o más sustituyentes diferentes en un carbono central quiral. Los diastereómeros se refieren a estereoisómeros que no son imágenes especulares y pueden clasificarse en isómeros cis-trans debido a diferentes disposiciones espaciales de los átomos.

En la presente invención, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye todas
5 las sales que se derivan de ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos o bases farmacéuticamente aceptables.

El término "farmacéuticamente aceptable" aquí utilizado se refiere a un compuesto o composición que es adecuado para uso en contacto con el tejido de un sujeto (por ejemplo, un ser humano) debido a una relación beneficio/riesgo razonable sin toxicidad excesiva, irritación, reacción
10 alérgica u otros problemas o complicaciones y está incluido en el alcance del buen criterio médico.

Ejemplos de ácidos adecuados pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido yodhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tolueno-p-sulfónico, ácido tartárico, ácido (+)-L-tartárico, ácido di-L-tartárico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido
15 trifluoroacético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido 4-acetaminobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido ciclómico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido galactárico, ácido genticico, ácido glucoheptanoico, ácido D-glucónico,
20 ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutámico, ácido hipúrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (+-)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido (-)-L-málico, ácido (+-)-DL-mandélico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido palmítico, ácido L-pirolutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido tánico,
25 ácido tiocianico, ácido camfórico y ácido undecílico. Una sal de adición de ácido se puede preparar mediante un método convencional, por ejemplo, al disolver un compuesto en una cantidad excesiva de solución acuosa de ácido y que precipita la sal utilizando un disolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo. Alternativamente, la sal de adición de ácido se puede
30 preparar al calentar cantidades equimolares de compuesto y un ácido o alcohol en agua, y que evapora o que seca la mezcla, o que filtra por succión la sal precipitada.

Las sales derivadas de bases adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a, metales alcalinos tal como sodio, potasio, metales alcalinotérreos tal como magnesio y amonio. Una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se puede obtener, por ejemplo, al disolver un compuesto en

un exceso de hidróxido de metal alcalino o solución de hidróxido de metal alcalinotérreo, que filtra la sal del compuesto no disuelta y después que evapora y seca el filtrado. Aquí, como sal metálica, en particular, es farmacéuticamente adecuado preparar una sal de sodio, potasio o calcio, y una sal de plata correspondiente a la misma se puede obtener al hacer reaccionar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

El intervalo del compuesto de la presente invención puede incluir no solamente sales farmacéuticamente aceptables, sino también todos los isómeros, hidratos y solvatos, que se pueden preparar mediante métodos convencionales.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada a fibrosis pulmonar, que incluye un compuesto representado por la Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

En la presente invención, la "enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar" incluye todas las enfermedades causadas directa o indirectamente por la fibrosis pulmonar, la cual también incluye la fibrosis pulmonar. La fibrosis se refiere a un fenómeno en el cual el tejido conectivo se forma dentro del tejido a medida que la matriz extracelular que incluye el colágeno es secretada por fibroblastos activados. La fibrosis contribuye a la recuperación de heridas mediante la formación de tejido cicatricial, pero si el tejido conectivo se acumula excesivamente, se puede paralizar la estructura y función normales de un órgano correspondiente.

Específicamente, la enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar puede ser una o más seleccionadas del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial no específica, neumonía organizada criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica, fibroelastosis pleuroparenquimal idiopática y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), pero la presente invención no se limita a ellas. Se incluye sin limitación cualquier enfermedad que presente fibrosis pulmonar o que pueda ser causada directa o indirectamente por fibrosis pulmonar. Preferiblemente, en la presente invención, la enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar está acompañada por hiperactivación de la polimerización de actina. En otra modalidad de la presente invención, la enfermedad relacionada con la fibrosis pulmonar puede involucrar la sobreactivación o sobreexpresión de α -SMA, F-actina y/o IL-6.

En la presente invención, "fibrosis pulmonar" es una enfermedad respiratoria que causa dificultades para respirar debido al endurecimiento del tejido pulmonar y se refiere específicamente a una afección en la que se destruye y endurece una estructura pulmonar normal

debido a la acumulación excesiva de tejido conectivo fibroso en los pulmones. A medida que la fibrosis progresa en los pulmones, la pared pulmonar se engrosa y la cantidad de oxígeno suministrado a la sangre disminuye, lo que da como resultado la dificultad para respirar. El tipo más común de fibrosis pulmonar es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), y el síntoma principal es la dificultad para respirar durante el ejercicio. Para el tratamiento de IPF se utiliza nintedanib, el cual es un fármaco antifibrótico, pero se sabe que su efecto terapéutico es de únicamente el 10%.

En la presente invención, la composición puede inhibir la polimerización de actina. La actina incluye F-actina. La inhibición de la polimerización de actina puede realizarse mediante la inhibición funcional de una proteína de unión a actina, tal como el complejo Arp2/3. Los filamentos de actina se ensamblan a partir de monómeros de actina a través de la polimerización de actina, la cual hidroliza el ATP a ADP. Aunque la polimerización de actina es necesaria para controlar el movimiento celular, la polimerización excesiva de actina promueve la expresión de la proteína alfa-actina de músculo liso (α -SMA) e induce la activación de miofibroblastos, una población celular heterogénea que consiste en células promotoras de fibrosis, que resulta en fibrosis de tejido. Los inventores confirmaron a través de experimentos específicos que el compuesto de conformidad con la presente invención puede inhibir de manera efectiva la polimerización de actina y, de esa forma, la fibrosis pulmonar puede tratarse y aliviarse de manera fundamental.

Además, en la presente invención, la composición puede inhibir el nivel o la actividad de una citocina inflamatoria. La citocina inflamatoria puede ser generada y secretada por macrófagos. La citocina inflamatoria puede ser IL-6, pero la presente invención no se limita a ello. IL-6 es una citocina que está involucrada en la diferenciación de células B, la activación de células T y la respuesta inflamatoria y, en particular, induce fibrosis pulmonar. Cuando ocurre una fibrosis pulmonar, se precede a una respuesta inflamatoria aguda o crónica. Durante la respuesta inflamatoria, las células inflamatorias, incluyendo los macrófagos, se activan y secretan citocinas inflamatorias tal como IL-6, IL-1 β y TNF- α , y estas citocinas dañan el tejido, proliferan fibroblastos, acumulan ECM y promueven la fibrosis pulmonar.

Además, en la presente invención, la composición se caracteriza al reducir los niveles de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en α -SMA, COL1A1, COL4A1, fibronectina, F-actina e IL-6. Las proteínas son biomarcadores de fibrosis pulmonar y, en particular, una proteína " α -SMA" es un marcador de miofibroblastos activados, que son las principales células efectoras de la fibrosis pulmonar. Los inventores confirmaron a través de ejemplos específicos que los compuestos de conformidad con la presente invención exhiben un excelente efecto de inhibición de la expresión de α -SMA en fibroblastos comparados con un tratamiento convencional para la fibrosis pulmonar, nintedanib, que muestra que los compuestos de conformidad con la presente invención

tienen un excelente efecto de inhibición de la fibrosis pulmonar en comparación con nintedanib.

El contenido del compuesto en la composición de la presente invención se puede ajustar de manera apropiada de conformidad con los síntomas de una enfermedad, el grado de la progresión de los síntomas y la condición de paciente, y puede ser, por ejemplo, de 0.0001 a 99.9% en peso, o de 0.001 a 50% en peso basándose en el peso total de la composición, pero la presente invención no se limita al mismo. La relación de contenido es un valor basándose en un contenido seco del cual se elimina un solvente.

La composición farmacéutica de conformidad con la presente invención puede incluir además vehículos, excipientes y diluyentes apropiados, el cual se utilizan generalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. El excipiente puede ser, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un adsorbente, un humectante, un material de recubrimiento de película y un aditivo de liberación controlada.

La composición farmacéutica de conformidad con la presente invención puede utilizarse en forma de comprimidos, comprimidos de liberación sostenida, comprimidos entéricos, comprimidos sublinguales, trociscos, píldoras, cápsulas, cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de liberación sostenida, cápsulas entéricas, gránulos, gránulos de liberación sostenida, gránulos entéricos, polvo, extractos secos, líquidos, suspensiones, extractos blandos, extractos fluidos, limonadas o preparaciones externas tales como agua aromática, aceites, licores, tinturas, inhalantes, elixires, inyecciones, perfusados, soluciones inyectables estériles, gotas para los ojos, emplastos, lociones, pastas, aerosoles, parches o aerosoles de conformidad con los métodos convencionales, y las preparaciones externas pueden formularse como una crema, un gel, parches, un aerosol, un ungüento, un emplasto, una loción, un linimento, una pasta o un cataplasma.

Los portadores, excipientes y diluyentes los cuales se pueden incluir en una composición farmacéutica de conformidad con la presente invención pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, un oligosacárido, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábica, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y aceite mineral.

En el caso de la formulación, la composición de conformidad con la presente invención se puede preparar utilizando un diluyente o un excipiente tal como un relleno, un agente espesante, un aglutinante, un agente humectante, un desintegrante y un surfactante, el cual se utilizan comúnmente.

La composición farmacéutica de conformidad con la presente invención se administra

en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La "cantidad farmacéuticamente efectiva" aquí utilizada se refiere a una cantidad suficiente para tratar una enfermedad con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable al tratamiento médico, y una dosis efectiva puede determinarse mediante parámetros que incluyen el tipo y la gravedad de la enfermedad de un paciente, actividad del fármaco, sensibilidad a un fármaco, tiempo de administración, una vía de administración y una tasa de excreción, la duración del tratamiento y los fármacos utilizados simultáneamente, y otros parámetros bien conocidos en el campo médico.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse de manera separada o en combinación con otros agentes terapéuticos, administrarse secuencial o simultáneamente con un agente terapéutico convencional, o administrarse en una o varias dosis. En consideración de todos los parámetros mencionados anteriormente, es importante lograr el efecto máximo con la dosis mínima sin efectos secundarios, y tal dosis puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un sujeto a través de varias vías. Se pueden considerar todas las vías de administración y la composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, mediante administración oral, inyección subcutánea, administración intraperitoneal, inyección intravenosa, intramuscular o intratecal, administración sublingual, administración bucal, inserción rectal, inserción vaginal, administración ocular, administración ótica, administración nasal, inhalación, pulverización a través de la boca o la nariz, administración cutánea o administración transdérmica.

La composición farmacéutica de la presente invención se determina de conformidad con el tipo de fármaco como ingrediente activo, así como varios parámetros relacionados tal como una enfermedad a tratar, una vía de administración, edad, sexo, peso corporal del paciente y la gravedad de una enfermedad.

En la presente invención, "individuo" se refiere a un sujeto que necesita tratamiento para una enfermedad y, más específicamente, a un mamífero, como un ser humano o un primate no humano, un ratón, una rata, un perro, un gato, un caballo o una vaca.

En la presente invención, "administración" se refiere a proporcionar una composición dada de la presente invención a un sujeto mediante cualquier método apropiado.

En la presente invención, "prevención" se refiere a todas las acciones involucradas en la inhibición o retraso de la aparición de una enfermedad deseada, "tratamiento" se refiere a todas las acciones implicadas en la mejora o cambio benéfico de una enfermedad deseada y sus anomalías metabólicas mediante la administración de la composición farmacéutica de conformidad con la presente invención, y "alivio" se refiere a todas las acciones involucradas en la reducción de parámetros

relacionados con una enfermedad deseada, por ejemplo, la gravedad de los síntomas, mediante la administración de la composición de conformidad con la presente invención.

Además, la presente invención proporciona un kit para prevenir o tratar la fibrosis pulmonar, que incluye la composición de conformidad con la presente invención. En la presente invención, "kit" se refiere a una combinación de materiales y dispositivos para prevenir o tratar la fibrosis pulmonar utilizando el compuesto de conformidad con la presente invención, y no existe ninguna limitación en cuanto a la forma específica. El kit de conformidad con la presente invención no solo puede incluir el compuesto de conformidad con la presente invención para prevenir y/o tratar la fibrosis pulmonar, sino también uno o más tipos de composiciones, soluciones o dispositivos de componentes, que son adecuados para prevenir, aliviar o tratar la enfermedad. Además, el kit puede incluir además instrucciones que describen información relacionada con el compuesto de la presente invención.

A través de la especificación, cuando una parte "incluye" un componente, significa que también puede incluir otros componentes en lugar de excluir componentes a menos que se indique específicamente lo contrario. El término "aproximadamente" o "sustancialmente" aquí utilizado en el presente documento se utiliza en, o cerca de, valores numéricos cuando se presentan tolerancias de fabricación y de material admisibles, el cual son inherentes a los significados. Estos términos se utilizan para evitar el uso injusto de las descripciones en las cuales se citan valores correctos o absolutos para ayudar a comprender la presente invención por parte de infractores inescrupulosos.

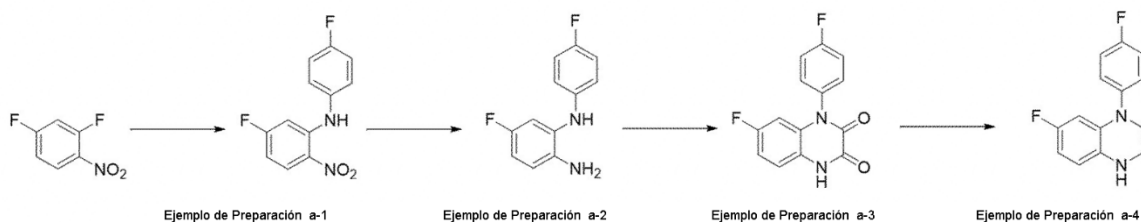
A través de la especificación, el término "combinación de los mismos" incluido en la expresión de tipo Markush se refiere a una mezcla o combinación de uno o más seleccionados del grupo que consiste en constituyentes descritos en la expresión de tipo Markush, es decir, uno o más seleccionados del grupo que consiste en los componentes.

En lo sucesivo, se presentan ejemplos preferidos para permitir un mejor entendimiento de la presente invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente para comprender más fácilmente la presente invención, y el contenido de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

[Ejemplos Experimentales]

Ejemplo Experimental 1. Preparación de compuestos

[Esquema de Reacción 1]



<Proceso de preparación a> Preparación de 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-

5 **1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina**

Se preparó 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de conformidad con la presente invención de conformidad con los Ejemplos de Preparación a-1 a a-4 a continuación.

<Ejemplo de Preparación a-1> Preparación de 5-fluoro-N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina

10 Una solución en la cual se mezclaron 2,4-difluoro-1-nitrobenceno (4.0 g, 25.14 mmol) y 4-fluoroanilina (2.8 g, 25.14 mmol) se agitó a 130°C durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice
15 utilizando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo, de esa formando preparando 5-fluoro-N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina.

Sólido amarillo (rendimiento: 63%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ9.54 (s, 1H), 8.6 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (ddd, 1H, J = 9.5, 6.9, 2.7 Hz).

20

<Ejemplo de preparación a-2> Preparación de 5-fluoro-N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina

Una mezcla en la cual se disolvieron la 5-fluoro-N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina (4.0 g, 15.98 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación a-1 y cloruro de estaño(II) dihidrato (10.8 g, 47.96 mmol) en acetato de etilo (32 mL) se agitó a 90°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua, se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 10M y luego se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 5-
25 fluoro-N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina.

30

Sólido naranja (rendimiento: 56%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.00-6.94 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.49 (s, 2H); LC/MS ESI (+): 220.6 (M+1).

<Ejemplo de Preparación a-3> Preparación de 7-fluoro-1-(4-

fluorofenil)quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona

La 5-fluoro-N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina (3.0 g, 14.83 mmol) obtenida en el Ejemplo de Preparación a-2 se disolvió en oxalato de dietilo (130 ml, 89.00 mmol) y se agitó a 160°C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó, preparando de esa forma 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona.

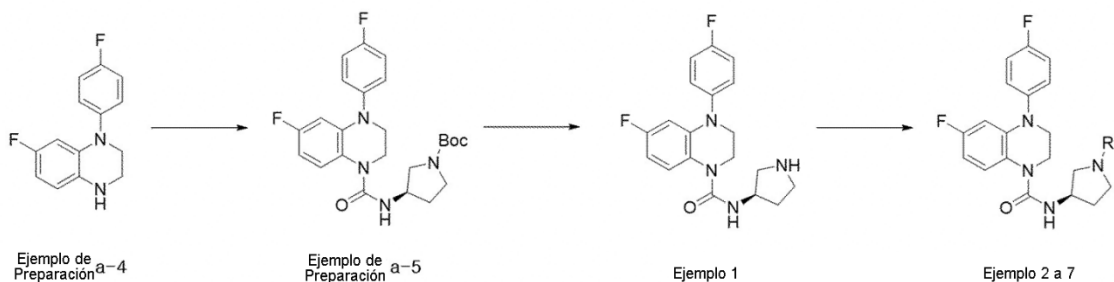
Sólido de color marfil (rendimiento: 68%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ12.13 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 274.9 (M+1).

<Ejemplo de Preparación a-4> Preparación de 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

Se añadió lentamente un complejo de borano-THF (1 M) (22 mL, 21.88 mmol) a una solución en la que la 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (2.0 g, 7.29 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación a-3 se disolvió en THF (14 mL) a temperatura ambiente y después se agitó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua para terminar la reacción y el producto de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

Sólido violeta claro (rendimiento: 72%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.21-7.16 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.49 (dd, J= 8.6, 5.5 Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 246.8 (M+1).

[Esquema de Reacción 2]



<Ejemplo de preparación a-5> Preparación de (R)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El 7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (200 mg, 0.81 mmol)

obtenido en el Ejemplo de preparación a-4 se disolvió en diclorometano (1.6 mL), se agregaron lentamente TEA (0.23 mL, 1.62 mmol) y trifosgeno (120 mg, 0.41 mmol) a 0 °C y, a continuación, se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (0.23 mL, 1.62 mmol) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0.16 mL, 0.97 mmol) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 96%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

<Ejemplo 1> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (R)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.65 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación a-5 se disolvió en diclorometano (1.3 mL), se agregó TFA (0.5 mL, 6.54 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo (rendimiento: 47%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 359.1 (M+1).

<Ejemplo 2> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (50 mg, 0.14 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 se disolvió en metanol (1.0 mL), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (59 mg, 0.27 mmol) y formaldehído (20.0 µL, 0.56 mmol) y,

a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo (rendimiento: 73%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 11.5, 2.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.1 (M+1).

<Ejemplo 3> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 2, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Aceite amarillo (rendimiento: 32 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.85-5.74 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.61 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.54-2.26 (m, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.13 (t, J = 6.5 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 401.1 (M+1).

<Ejemplo 4> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

(R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma manera como en el Ejemplo 2, excepto que se utilizó isobutiraldehído en vez de acetona.

Aceite amarillo (rendimiento: 72%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 3H), 6.41-6.37 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.73-5.57 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 2H), 0.90 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 414.8 (M+1).

<Ejemplo 5> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (50 mg, 0.14 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 se disolvió en diclorometano (1.0 mL), se

agregaron TEA (-30.0 μ L, 0.21 mmol) y anhídrido trifluoroacético (30.0 μ L, 0.21 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y luego se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 45%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.58-3.43 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 454.9 (M+1).

<Ejemplo 6> Síntesis de (R)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (50 mg, 0.14 mmol) obtenida en el Ejemplo 1 se disolvió en THF (1.4 mL), se agregaron TEA (20.0 μ L, 0.14 mmol) y cloruro de acetilo (10.0 μ L, 0.15 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (R)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo (rendimiento: 50%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 1H), 2.05 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.01-1.74 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 401.0 (M+1).

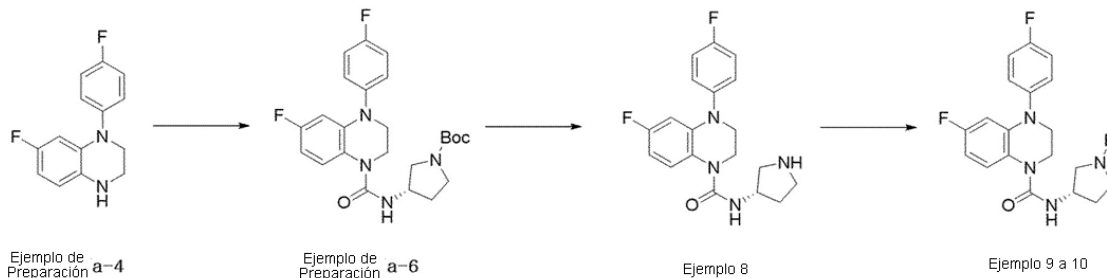
<Ejemplo 7> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

(R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 6, excepto que se utilizó cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de acetilo.

Sólido de color marfil (rendimiento: 49%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.44-6.39 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H),

2.86 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 436.9 (M+1).

[Esquema de reacción 3]



<Ejemplo de preparación a-6> Preparación de (S)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (S)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 71%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.02-3.81 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 3H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

<Ejemplo 8> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc de (S)-3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-6 se desprotegió con TFA, sintetizando de este forma (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 65 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.82-2.78 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 359.0 (M+1).

<Ejemplo 9> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 8 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron

triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

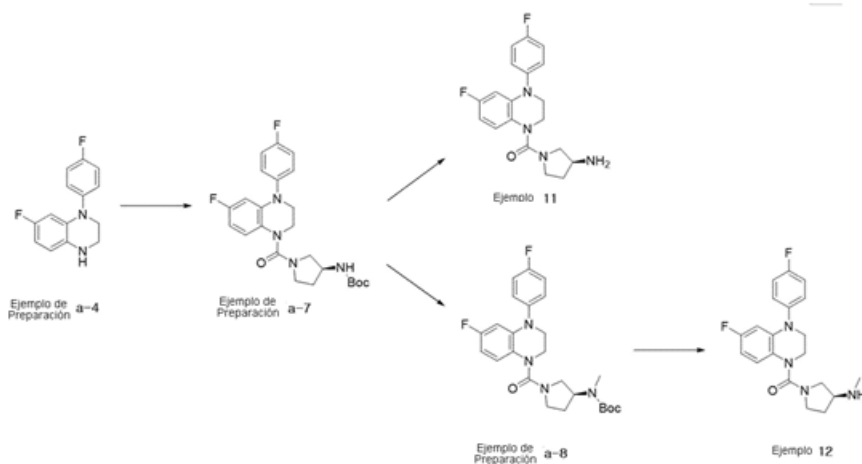
Aceite amarillo (rendimiento: 32%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.20 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.0 (M+1).

<Ejemplo 10> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 2, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Aceite amarillo (rendimiento: 64 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.20 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.08 (t, J= 6.5 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 401.0 (M+1).

[Esquema de reacción 4]



<Ejemplo de preparación a-7> Preparación de (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 93 %); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.27 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.44-6.34 (m, 1H), 6.20-6.12 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

<Ejemplo 11> Síntesis de (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona

Un grupo Boc del (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-7 se desprotegió con TFA, sintetizando de esa forma (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

Sólido blanco (rendimiento: 49 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25-7.17 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 1H), 6.30-6.22 (m, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 358.6 (M+1).

<Ejemplo de preparación a-8> Preparación de (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo

El (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (60.0 mg, 0.13 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación a-7 se disolvió en THF (0.5 mL), se agregaron NaH (6.3 mg, 0.26 mmol) y yodometano (22.2 mg, 0.16 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo.

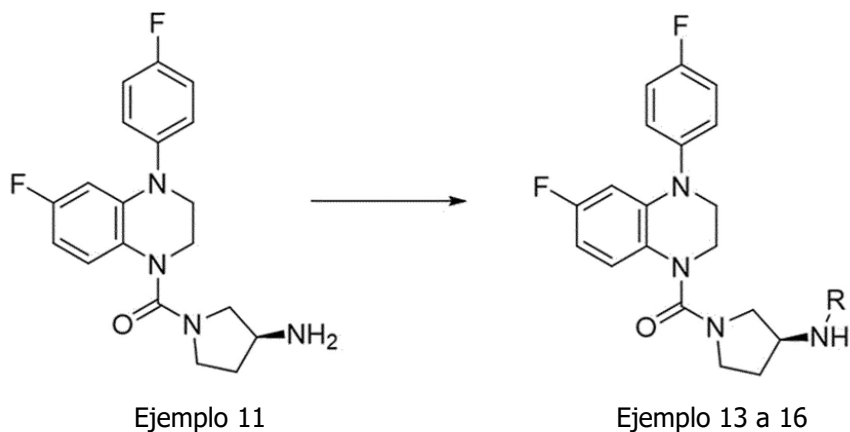
Sólido blanco (rendimiento: 81 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.18 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 1H), 6.30-6.22 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

5 **<Ejemplo 12> Síntesis de (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-metilamino)pirrolidin-1-il)metanona**

Un grupo Boc del (S)-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-1-carbonil)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-8 se desprotegió con TFA, sintetizando de esa forma (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-10 1(2H)-il)(3-metilamino)pirrolidin-1-il)metanona.

Sólido de color marfil (rendimiento: 80 %); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 6.22-6.14 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 5H), 3.59-3.41 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 372.7 (M+1).

15 [Esquema de reacción 5]



<Ejemplo 13> Síntesis de (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-
20 dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)metanona

La (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 11 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) e isobutiraldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar 25 agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de

diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)metanona.

Aceite incoloro (rendimiento: 50%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.17 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.41-6.32 (m, 1H), 6.30-6.22 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 414.7 (M+1).

<Ejemplo 14> Síntesis de (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il)metanona

La (S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 13, excepto que se utilizó acetona en lugar de isobutiraldehído.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 46%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.24-7.17 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.06 (dd, J = 8.3, 6.2 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 400.7 (M+1).

<Ejemplo 15> Síntesis de (S)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida

La (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 11 se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron TEA (2.5 equiv.) y cloruro de acetilo (1.8 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (S)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida.

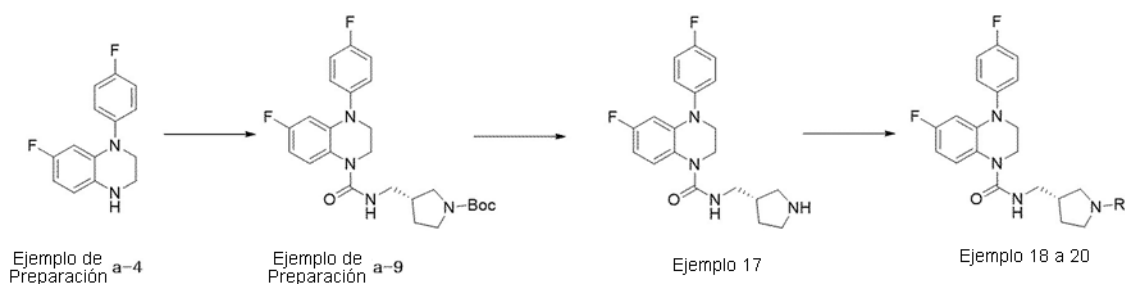
Sólido blanco (rendimiento: 68%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.25-7.06 (m, 4H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.41-6.32 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 5.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.87-1.74 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 400.7 (M+1).

<Ejemplo 16> Síntesis de (S)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida

La (S)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 15, excepto que se utilizó cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de acetilo.

Sólido blanco (rendimiento: 66 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 4.40 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.56-3.36 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 436.6 (M+1).

[Esquema de reacción 6]



10 <Ejemplo de preparación a-9> Preparación de (R)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.03 (m, 5H), 6.47-6.34 (m, 1H), 6.30-6.19 (m, 1H), 5.40-5.28 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.56-3.35 (m, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

20 <Ejemplo 17> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-9 se desprotegió con TFA, sintetizando de esa forma (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 46 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-5-7.05 (m, 5H), 6.47-6.36 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.03-3.82 (m, 2H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.47-

3.24 (m, 5H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.29-1.99 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.2 (M+1).

<Ejemplo 18> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 La (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 17 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Una capa orgánica se lavó
10 con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 40%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.7.06 (m, 5H),
15 6.47-6.37 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.91 (brs, 1H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.69-3.52 (m, 2H), 3.42-3.26 (m, 2H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 387.2 (M+1).

<Ejemplo 19> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

20 La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 18, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Sólido amarillo (rendimiento: 64 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.255-7.07 (m, 5H),
25 6.46-6.37 (m, 1H), 6.31-6.19 (m, 1H), 5.83 (brs, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.42-3.27 (m, 2H), 3.15-2.81 (m, 3H), 2.81-2.48 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 415.2 (M+1).

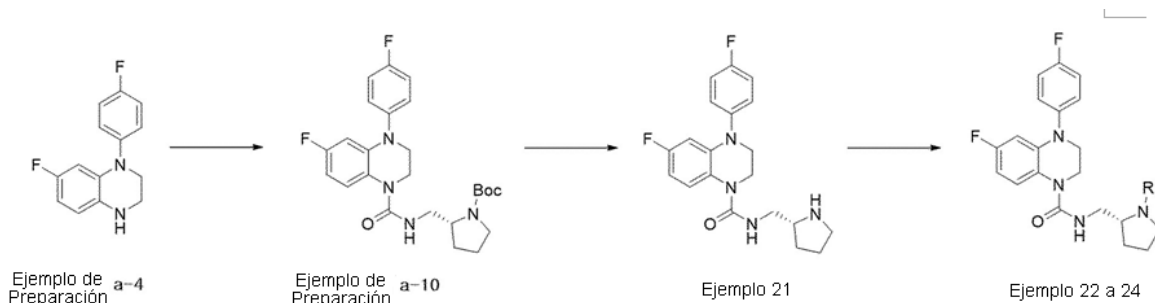
<Ejemplo 20> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

(R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-
30 dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 18, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 64 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.14 (m, 5H),
6.50-6.40 (m, 1H), 6.26-6.16 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 6.8$, 1.7 Hz, 2H), 3.20-2.96 (m, 3H), 2.89-2.65 (m, 3H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.99-1.84 (m,

1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 0.97 (dd, $J = 6.6, 4.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 429.2 (M+1).

[Esquema de reacción 7]



<Ejemplo de preparación a-10> Preparación de (R)-2-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-2-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-2-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 90%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.10 (m, 5H), 6.51-6.37 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.51-3.33 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.55-1.34 (m, 9H).

<Ejemplo 21> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-2-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-10 se desprotegió con TFA, sintetizando de este modo (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 53 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.13 (m, 5H), 6.53-6.37 (m, 1H), 6.26-6.14 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.23-1.93 (m, 3H), 1.87-1.72 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.2 (M+1).

<Ejemplo 22> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 21 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 23%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38--7.16 (m, 5H), 6.46 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.77-2.59 (m, 4H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 387.2 (M+1).

<Ejemplo 23> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 22, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

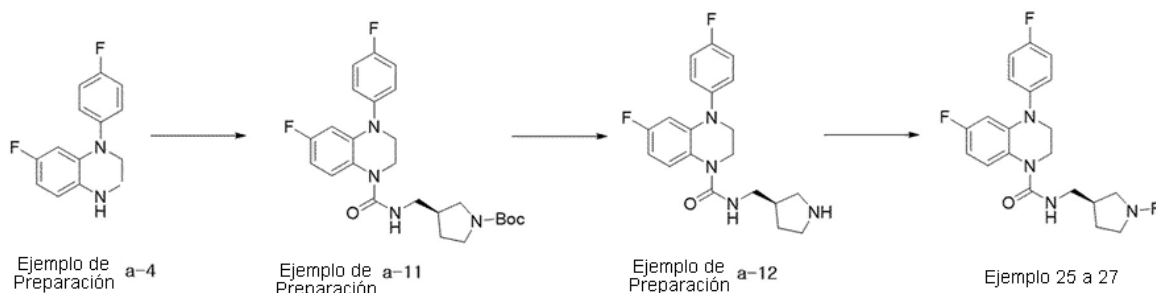
Sólido blanco (rendimiento: 51 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.16 (m, 5H), 6.47 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.79 (m, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 4H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.01 (brs, 1H), 2.20-1.77 (m, 4H), 1.39-1.18 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 415.2 (M+1).

<Ejemplo 24> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 22, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 49 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.14 (m, 5H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.29-3.02 (m, 2H), 2.66 (brs, 1H), 2.38 (brs, 1H), 2.29-2.06 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.86-1.53 (m, 4H), 0.98-0.83 (m, 3H), 0.82-0.65 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 429.2 (M+1).

[Esquema de reacción 8]



<Ejemplo de preparación a-11> Preparación de (S)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (S)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (S)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-57.02 (m, 5H),
10 6.45-6.36 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.41-5.26 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.60 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

<Ejemplo de preparación a-12> Preparación de (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 Un grupo Boc del (S)-3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-11 se desprotegió con TFA, preparando de este modo (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 28 %); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.04 (m,
20 5H), 6.45-6.36 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 5.67 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.47-3.24 (m, 6H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 373.2 (M+1).

<Ejemplo 25> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

25 La (R)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación a-12 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de

terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo (rendimiento: 33 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.15 (m, 5H), 6.51-6.39 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.74-3.57 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 387.2 (M+1).

10 **<Ejemplo 26> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

La (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 25, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

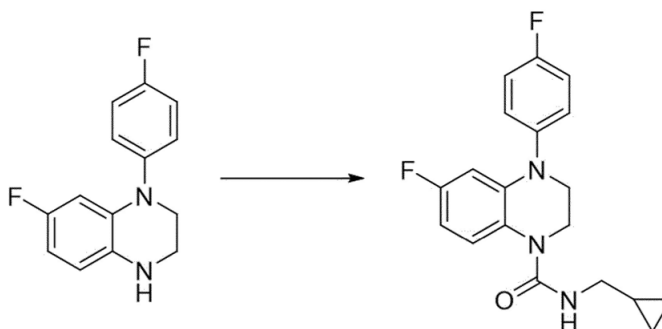
15 Sólido blanco (rendimiento: 41 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.14 (m, 5H), 6.51-6.40 (m, 1H), 6.27-6.15 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.14 (brs, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.35-1.25 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 415.2 (M+1).

20 **<Ejemplo 27> Síntesis de (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

La (S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 25, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

25 Sólido blanco (rendimiento: 54 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38-7.14 (m, 5H), 6.50-6.41 (m, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.74-3.56 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.18 (brs, 2H), 3.04-2.87 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 429.2 (M+1).

[Esquema de reacción 9]



Ejemplo de Preparación a-4

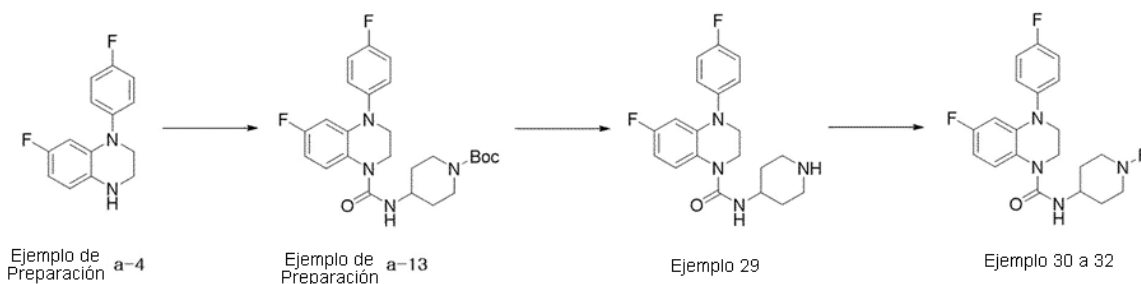
Ejemplo 28

<Ejemplo 28> Síntesis de N-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La N-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó ciclopropilmetilamina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 57 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.08 (m, 5H), 6.49-6.35 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.37-5.30 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.27-0.15 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 344.2 (M+1).

[Esquema de reacción 10]



<Ejemplo de preparación a-13> Preparación de 4-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 1-Boc-4-aminopiperidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 73 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz,

1H), 5.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35-1.26 (m, 2H).

<Ejemplo 29> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 Un grupo Boc del 4-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-13 se desprotegió con TFA, sintetizando de este modo 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 90 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.18 (m, 2H),
10 7.16-7.08 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.36-1.27 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 373.0 (M+1).

<Ejemplo 30> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 La 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 29 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica
20 con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 48%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.21 (m, 2H),
25 7.15-7.06 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 387.0 (M+1).

<Ejemplo 31> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

30 Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 30, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 45%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.21 (m, 2H),
7.16-7.06 (m, 3H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91

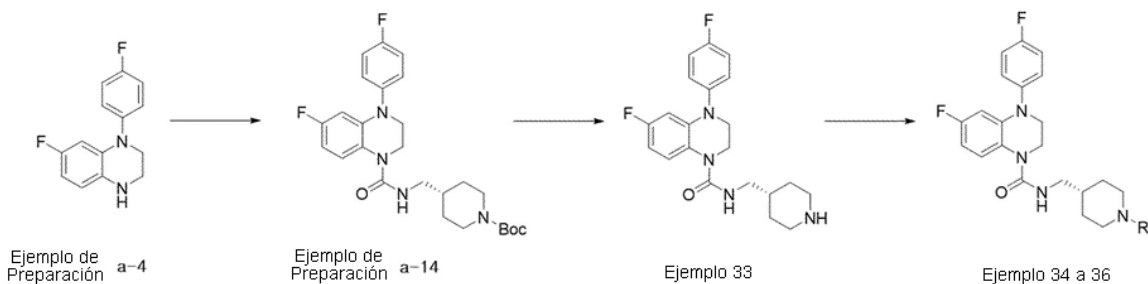
(t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.97-2.83 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 415.0 (M+1).

<Ejemplo 32> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 30, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 40%); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91
10 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 5H), 1.94-1.81 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 428.9 (M+1).

[Esquema de reacción 11]



<Ejemplo de preparación a-14> Preparación de 4-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 1-Boc-4-(aminometil)piperidina en lugar de (R)-
20 (+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 95%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.25 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.45 (ddd, $J = 8.9, 8.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.17-3.99 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (brs, 2H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.21-1.01 (m, 2H).

<Ejemplo 33> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-14 se desprotegió con TFA, sintetizando de este modo 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-

3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 80%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.37-7.27 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.45 (ddd, *J*= 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J*= 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J*= 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J*= 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 387.1 (M+1).

<Ejemplo 34> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 33 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 68%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.37-7.27 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.50-6.41 (m, 1H), 6.24-6.16 (m, 1H), 3.86 (dd, *J*= 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J*= 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.14 (d, *J*= 6.7 Hz, 2H), 3.09 (d, *J*= 11.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39-2.28 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.46-1.26 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 401.2 (M+1).

<Ejemplo 35> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 34, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 46%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.26-7.07 (m, 5H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.38-2.93 (m, 3H), 2.78-2.19 (m, 3H), 2.17-1.88 (m, 2H), 1.87-1.37 (m, 6H), 1.15-0.89 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 443.2 (M+1).

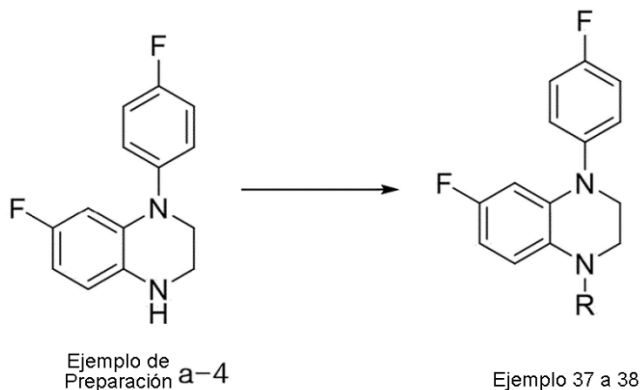
<Ejemplo 36> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 34, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 67%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.15 (m, 5H), 6.50-6.41 (m, 1H), 6.25-6.17 (m, 1H), 3.86 (dd, $J = 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 4.6$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 2.65 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 429.2 (M+1).

5

[Esquema de reacción 12]



<Ejemplo 37> Síntesis de N-((1H-imidazol-4-)metil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La N-((1H-imidazol-4-)metil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó clorhidrato de (1H-imidazol-4-il)metanamina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 11%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.61 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 6.17 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 370.0 (M+1).

15

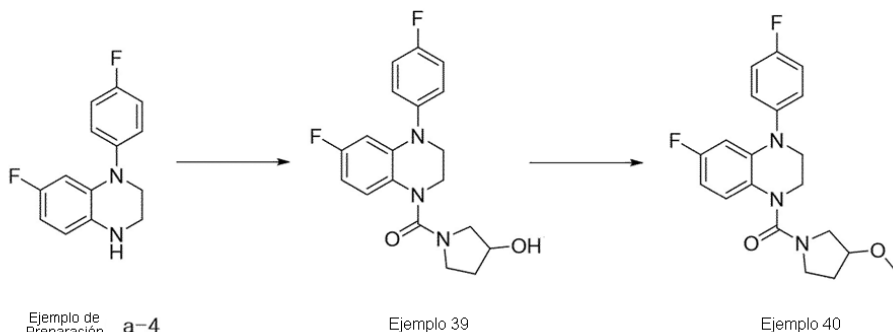
<Ejemplo 38> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirazin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(pirazin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 4-(aminometil)pirimidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

20

Sólido de color marfil (rendimiento: 61%); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.49-6.44 (m, 1H), 6.33-6.26 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 381.9 (M+1).

[Esquema de reacción 13]



<Ejemplo 39> Síntesis de (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-hidropirrolidin-1-il)metanona

La (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-hidropirrolidin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 3-pirrolidinol en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

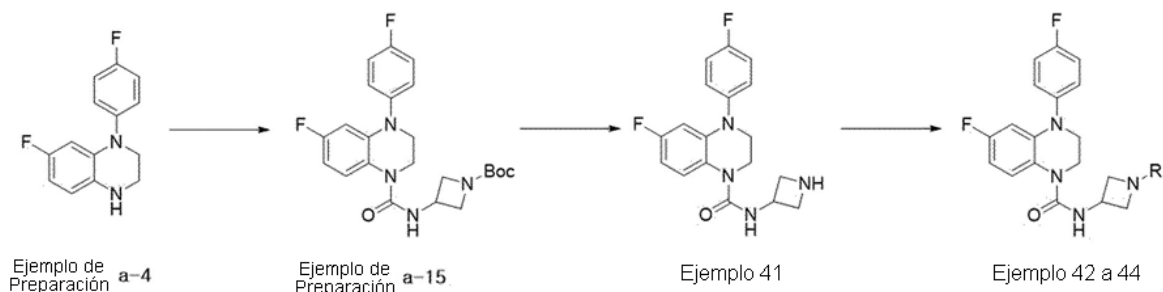
Sólido de color marfil (rendimiento: 89%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.27 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 360.0 (M+1).

<Ejemplo 40> Síntesis de (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona

La (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-hidropirrolidin-1-il)metanona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 39 se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron NaH (2.0 equiv.) y yodometano (1.2 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de terminar la reacción agregando agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona.

Aceite amarillo (rendimiento: 96%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 6.41-6.36 (m, 1H), 6.26 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 374.0 (M+1).

[Esquema de reacción 14]



<Ejemplo de preparación a-15> Preparación de 3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó 3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 1-Boc-3-aminoazetidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 94%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.26 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

<Ejemplo 41> Síntesis de N-(azetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 Un grupo Boc del 3-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación a-15 se desprotegió con TFA para sintetizar N-(azetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 43%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.26 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 345.0 (M+1).

<Ejemplo 42> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilazetidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

25 La N-(azetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 41 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la

solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 39%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.45-6.40 (m, 5H), 6.25 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.94-5.67 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.26-3.03 (m, 4H) 2.54-2.37 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 387.2 (M+1).

10 **<Ejemplo 43> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilazetidín-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutilazetidín-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 42, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de acetona.

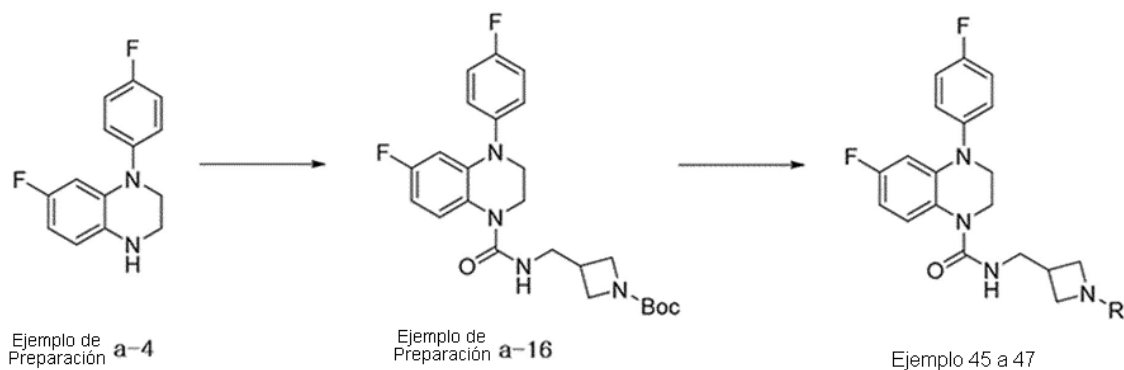
15 Sólido blanco (rendimiento: 56%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.45-6.41 (m, 1H), 6.26 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.59-5.47 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 401.2 (M+1).

20 **<Ejemplo 44> Síntesis de N-(1-acetilazetidín-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

25 La N-(azetidín-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 41 se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron TEA (2.5 equiv.) y cloruro de acetilo (1.8 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así N-(1-acetilazetidín-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

30 Sólido blanco (rendimiento: 37%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.46-6.42 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H); LC/MS ESI (+): 387.1 (M+1).

[Esquema de reacción 15]



<Ejemplo de preparación a-16> Preparación de 3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó 3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó 1-Boc-3-(aminometil)azetidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

10 Sólido blanco (rendimiento: 81%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.36-7.28 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 3H), 6.51-6.40 (m, 1H), 6.19 (dd, *J*= 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*= 8.5, 8.5 Hz, 2H), 3.87 (brs, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.41 (d, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.87-2.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

<Ejemplo 45> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilazetidín-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 El 3-((6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de preparación a-16 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregó TFA (10 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción añadiendo agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilazetidín-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

20

25

Sólido de color marfil (rendimiento: 2%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.27 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.45 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 5.9, 4.5 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 3H); LC/MS ESI (+): 373.1 (M+1).

5 **<Ejemplo 46> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma manera que en el Ejemplo 45, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

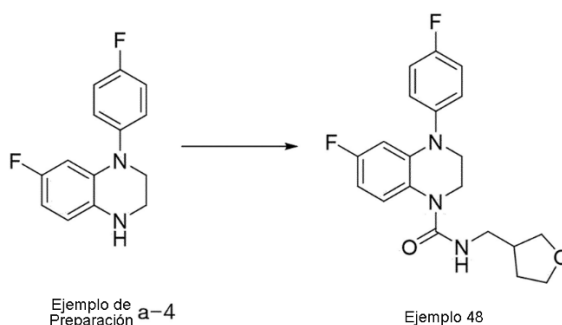
10 Sólido blanco (rendimiento: 25%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.25 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.45 (ddd, J = 8.8, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.76-3.60 (m, 4H), 3.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (brs, 1H), 2.84-2.71 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 401.2 (M+1).

15 **<Ejemplo 47> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 45, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

20 Sólido blanco (rendimiento: 27%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.26 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.45 (ddd, J = 8.9, 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.96-2.81 (m, 1H), 2.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84-1.69 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 415.2 (M+1).

[Esquema de reacción 16]



25

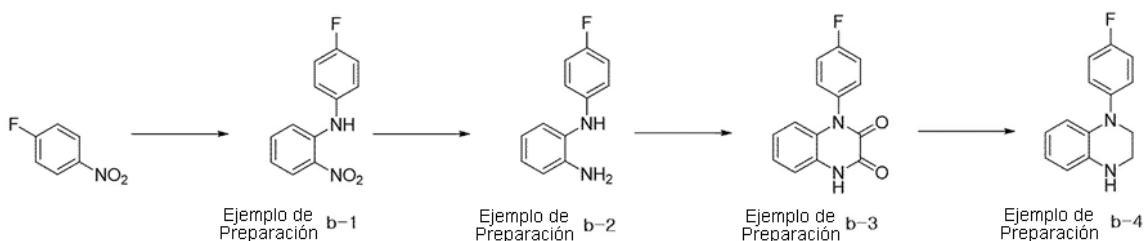
<Ejemplo 48> Síntesis de 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-3,4-

dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-5, excepto que se utilizó (tetrahydrofuran-3-il)metanamina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 57%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.26-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.41 (ddd, *J*= 8.7, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J*= 11.4, 2.8 Hz, 1H), 5.46-5.33 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.89-3.69 (m, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 374.2 (M+1).

[Esquema de reacción 17]



10 <Proceso de preparación b> Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

La 1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina de acuerdo con la presente invención se preparó a través de los Ejemplos de preparación b-1 a b-4 a continuación.

15 <Ejemplo de preparación b-1> Preparación de N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina

La N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación a-1, excepto que se utilizó 1-fluoro-2-nitrobenceno en lugar de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno.

Sólido amarillo (rendimiento: 30%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ9.40 (s, 1H), 8.21 (dd, *J*= 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.05 (dd, *J*= 8.6, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J*= 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H).

20 <Ejemplo de preparación b-2> Preparación de N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina

La N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación a-2, excepto que se utilizó la N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina obtenida en el Ejemplo de preparación b-1 en lugar de la 5-fluoro-N-(4-fluorofenil)-2-nitroanilina.

Sólido naranja (rendimiento: 61%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.06 (dd, *J*= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (td, *J*= 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.81 (dd, *J*= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 3.74 (s, 2H); LC/MS ESI (+): 202.6 (M+1).

<Ejemplo de preparación b-3> Preparación de 1-(4-fluorofenil)quinoxalin-

2,3(1H,4H)-diona

Se preparó 1-(4-fluorofenil)quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona de la misma forma que en el Ejemplo de preparación a-3, excepto que se utilizó la N¹-(4-fluorofenil)benceno-1,2-diamina obtenida en el Ejemplo de preparación b-2 en lugar de 5-fluoro-N¹-fenilbenceno-1,2-diamina.

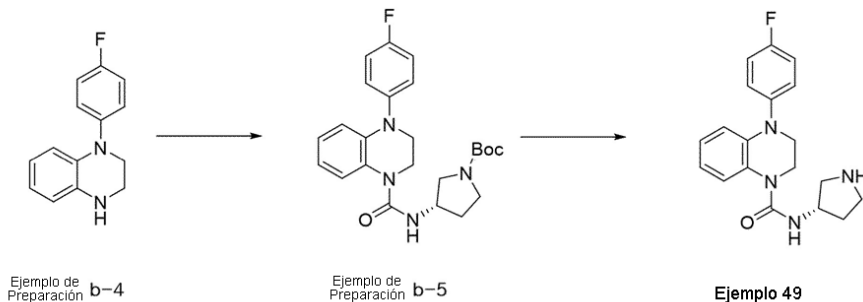
5 Sólido blanco (rendimiento: 81%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ12.11 (s, 1H), 7.45 (d, 4H, *J*= 6.7 Hz), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.32 (dd, *J*= 8.2, 0.8 Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 256.6 (M+1).

<Ejemplo de preparación b-4> Preparación de 1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

10 Se obtuvo 1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma manera que en el Ejemplo de preparación a-4, excepto que se utilizó la 1-(4-fluorofenil)quinoxalin-2,3(1H,4H)-diona obtenida en el Ejemplo de preparación b-3 en lugar de 7-fluoro-1-fenilquinoxalin-2,3(1H,4H)-diona.

Sólido marrón (rendimiento: 38%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.18-7.13 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.70-6.53 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 228.8
15 (M+1).

[Esquema de reacción 18]



<Ejemplo de preparación b-5> Preparación de (S)-3-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 La 1-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (200 mg, 0.88 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación b-4 se disolvió en diclorometano (8.0 mL), se agregaron lentamente TEA (0.5 mL, 3.50 mmol) y trifosgeno (156 mg, 0.53 mmol) a 0°C y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (0.5 mL, 3.50 mmol) y (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0.2 mL, 1.31 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después
25 de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (S)-3-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-

tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

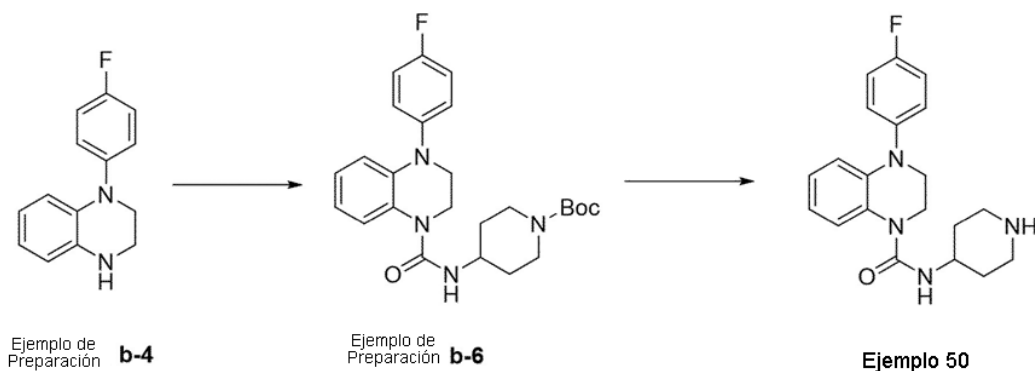
Aceite amarillo (rendimiento: 98%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 5.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

<Ejemplo 49> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (S)-3-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0.23 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación b-5 se disolvió en diclorometano (0.7 mL), se añadió TFA (-170.0 30.0 μL , 2.27 mmol) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción añadiendo agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 31%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.93 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 341.0 (M+1).

[Esquema de reacción 19]



<Ejemplo de preparación b-6> Preparación de 4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó 1-Boc-4-aminopiperidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 85%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 2H),

7.16-7.07 (m, 3H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.09-3.82 (m, 5H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37-1.24 (m, 2H).

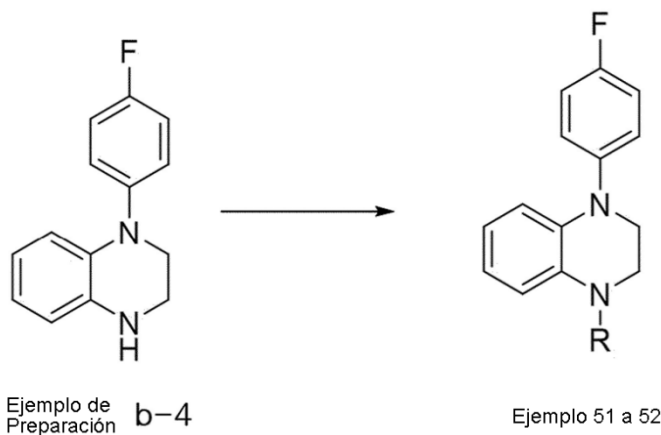
5 **<Ejemplo 50> Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Un grupo Boc del 4-(4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación b-6 se protegió con TFA para sintetizar 4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

10 Sólido blanco (rendimiento: 49%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.15 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 355.1 (M+1).

[Esquema de reacción 20]

15



<Ejemplo 51> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

20 Se sintetizó (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó (S)-3-aminotetrahidrofurano en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

25 Sólido marrón (rendimiento: 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.01-3.85 (m, 4H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H);

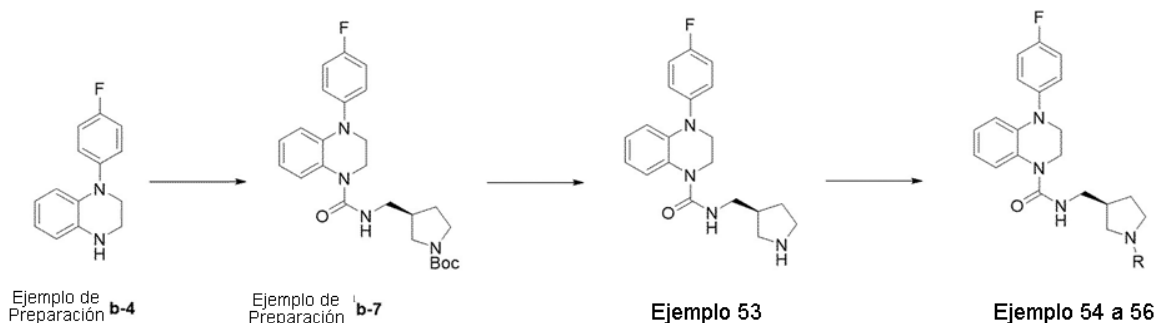
LC/MS ESI (+): 342.2 (M+1).

<Ejemplo 52> Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(4-fluorofenil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó 4-aminometiltetrahidropirano en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido de color amarillo claro (rendimiento: 74%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.21 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 370.2 (M+1).

[Esquema de reacción 21]



<Ejemplo de preparación b-7> Preparación de (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.12 (m, 3H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 5.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.01-3.86 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56-3.34 (m, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

<Ejemplo 53> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación b-7 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-

1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 56.4%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.18 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.65 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.53-3.34 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.2 (M+1).

<Ejemplo 54> Síntesis de (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (80 mg, 0.23 mmol) obtenida en el Ejemplo 53 se disolvió en diclorometano (1.0 mL), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0.29 mmol) y formaldehído (19.8 μL , 0.25 mmol) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 76.9%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.03 (m, 5H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.2 (M+1).

<Ejemplo 55> Síntesis de (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 54, excepto que se utilizó acetona en lugar de formaldehído.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 56.9%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.14 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.95 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.83 (ddd, $J = 13.1, 6.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.51 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 1H), 0.99 (dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 397.2 (M+1).

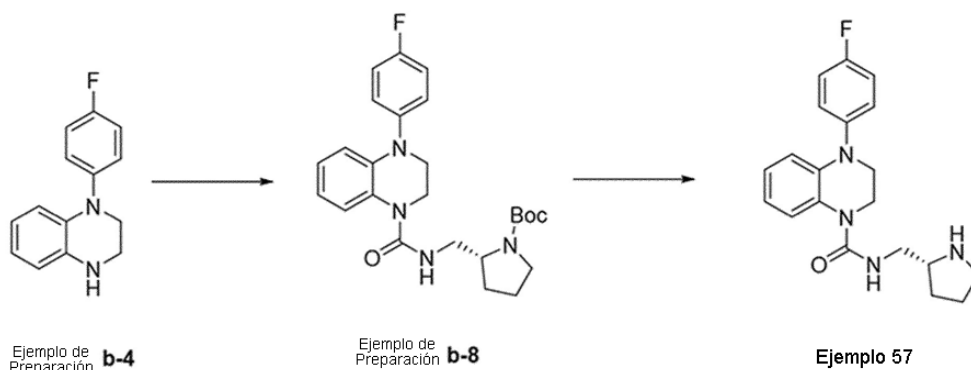
<Ejemplo 56> Síntesis de (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó (R)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-

dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma manera que en el Ejemplo 54, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

5 Aceite amarillo claro (rendimiento: 91.7%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.04 (m, 5H), 6.95-6.83 (m, 1H), 6.78-6.67 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.61-2.30 (m, 5H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 1H), 1.76-1.50 (m, 2H), 0.94-0.67 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 411.2 (M+1).

[Esquema de reacción 22]



10 **<Ejemplo de preparación b-8> Preparación de (R)-2-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

Se preparó (R)-2-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-2-(aminometil)pirrolidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

15 Sólido amarillo claro (rendimiento: 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 1H), 4.04-3.83 (m, 3H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

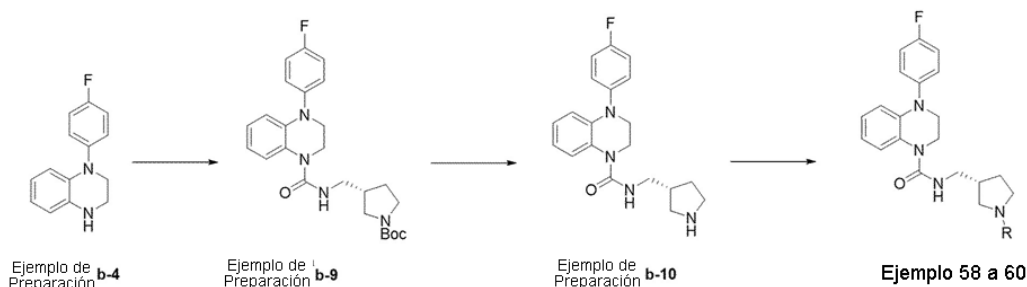
20 **<Ejemplo 57> Síntesis de (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Un grupo Boc del (R)-2-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación b-8 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo (rendimiento: 65%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 3H),

7.12-7.06 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.86-5.78 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.17 (brs, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.2 (M+1).

[Esquema de reacción 23]



5

<Ejemplo de preparación b-9> Preparación de (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.55-3.16 (m, 5H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

15

<Ejemplo de preparación b-10> Preparación de (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación b-9 se desprotegió con TFA para preparar (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

20

Sólido blanco (rendimiento: 70%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.17 (m, 3H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.2 (M+1).

25

<Ejemplo 58> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-

il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-4-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación b-10 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y después
5 la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-
10 dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo (rendimiento: 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.35-3.23 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H); LC/MS
15 ESI (+): 369.3 (M+1).

<Ejemplo 59> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 58, excepto que se utilizó acetona
20 en lugar de formaldehído.

Aceite incoloro (rendimiento: 71%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 0.99
25 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 397.3 (M+1).

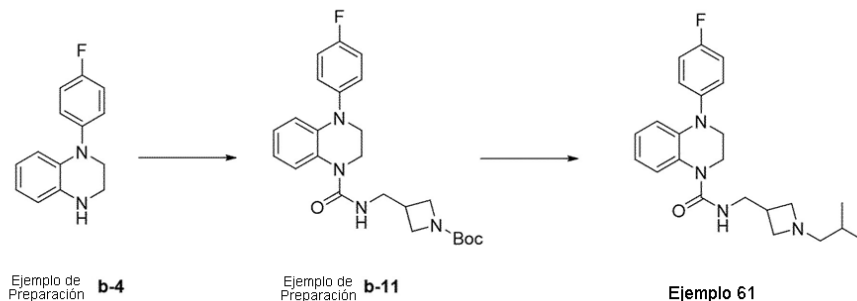
<Ejemplo 60> Síntesis de (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó (S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 58, excepto que se utilizó
30 isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Aceite incoloro (rendimiento: 69%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 4H), 2.17-1.93 (m, 3H), 1.70-1.51 (m, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 6.6$ Hz,

3H); LC/MS ESI (+): 411.3 (M+1).

[Esquema de reacción 24]



5 **<Ejemplo de preparación b-11> Preparación de 3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo**

Se preparó 3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó 1-Boc-3-(aminometil)azetidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 92%); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.54-3.45 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

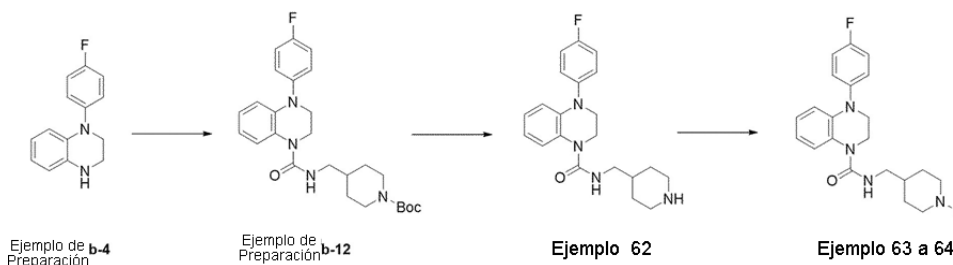
15 **<Ejemplo 61> Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetididin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

El 3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de preparación b-11 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregó TFA (10.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) e isobutiraldehído (2.0 equiv.) y luego la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción añadiendo agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetididin-3-il)metil)-3,4-

dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite incoloro (rendimiento: 19%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.18 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 396.5 (M+1).

[Esquema de reacción 25]



<Ejemplo de preparación b-12> Preparación de 4-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación b-5, excepto que se utilizó 1-Boc-4-(aminometil)piperidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 67%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.16 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.94 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.18-1.08 (m, 2H).

<Ejemplo 62> Síntesis de 4-(4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación b-12 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-(4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 96%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.24-1.11 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 369.2 (M+1).

<Ejemplo 63> Síntesis de 4-(4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-

il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 62 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando así 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

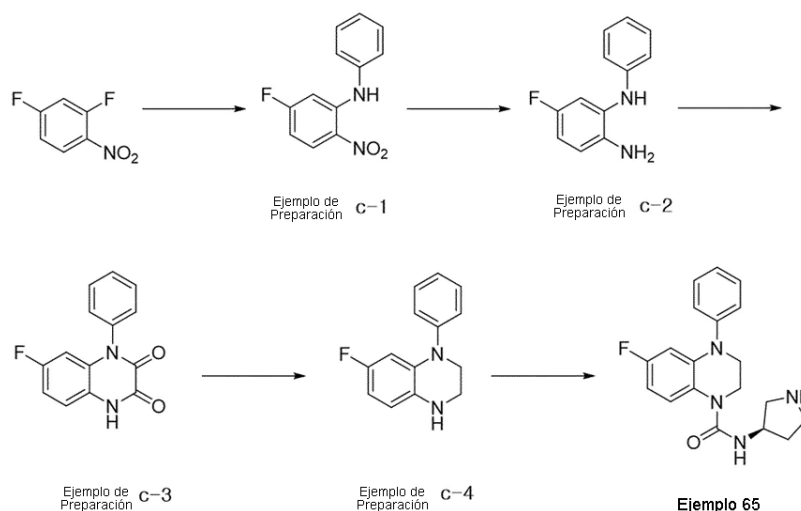
Sólido amarillo claro (rendimiento: 81%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.05-1.67 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 411.3 (M+1).

<Ejemplo 64> Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutylpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutylpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 63, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de acetona.

Sólido de color amarillo claro (rendimiento: 69%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.17 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 425.3 (M+1).

[Esquema de reacción 26]



<Procedimiento de preparación c> Preparación de 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

La 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de preparación c-1 a c-4 a continuación.

<Ejemplo de preparación c-1> Preparación de 5-fluoro-2-nitro-N-fenilanilina

Una solución en la que se mezclaron 2,4-difluoro-1-nitrobenzene (1.0 equiv.) y anilina (1.0 equiv.) se agitó a 130°C durante 24 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, obteniéndose 5-fluoro-2-nitro-N-fenilanilina.

Sólido amarillo (rendimiento: 63%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H), 7.448-7.43 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 6.80 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.48 (ddd, $J = 9.5, 6.9, 2.7$ Hz, 1H).

<Ejemplo de preparación c-2> Preparación de 5-fluoro-N¹-fenilbenceno-1,2-diamina

Una solución mixta en la cual se disolvieron la 5-fluoro-2-nitro-N-fenilanilina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación c-1 y cloruro de estaño(II) deshidratado (3.0 equiv.) en acetato de etilo (0.5 M) se agitó a 90°C durante 5 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua, se neutralizó con una solución acuosa de NaOH 10M y luego se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se

filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de este modo 5-fluoro-N¹-fenilbenceno-1,2-diamina.

5 Aceite marrón (rendimiento: 86%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.28-7.24 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 3H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.89 (s, 2H); LC/MS ESI (+): 202.7 (M+1).

<Ejemplo de preparación c-3> Preparación de 7-fluoro-1-fenilquinoxalin-2,3(1H,4H)-diona

10 Una solución de reacción en la que la 5-fluoro-N¹-fenilbenceno-1,2-diamina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación c-2 se disolvió en oxalato de dietilo (6.0 equiv.) se agitó a 160°C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó, obteniendo de esa forma 7-fluoro-1-fenilquinoxalin-2,3(1H,4H)-diona.

15 Sólido blanco (rendimiento: 86%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ12.11 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.22 (dd, J= 8.8, 5.3 Hz, 1H), 7.04-6.68 (m, 1H), 5.99 (dd, J= 10.2, 2.7 Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 256.6 (M+1).

<Ejemplo de preparación c-4> Preparación de 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

20 Se agregó lentamente un complejo de borano-THF (1 M) (3.0 equiv.) a una solución en la que la 7-fluoro-1-fenilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación c-3 se disolvió en THF (0.5 M) a temperatura ambiente, y se agitó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción, y la solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante 25 cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

30 Sólido marrón (rendimiento: 38%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.38-7.34 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.39-6.33 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 228.9 (M+1).

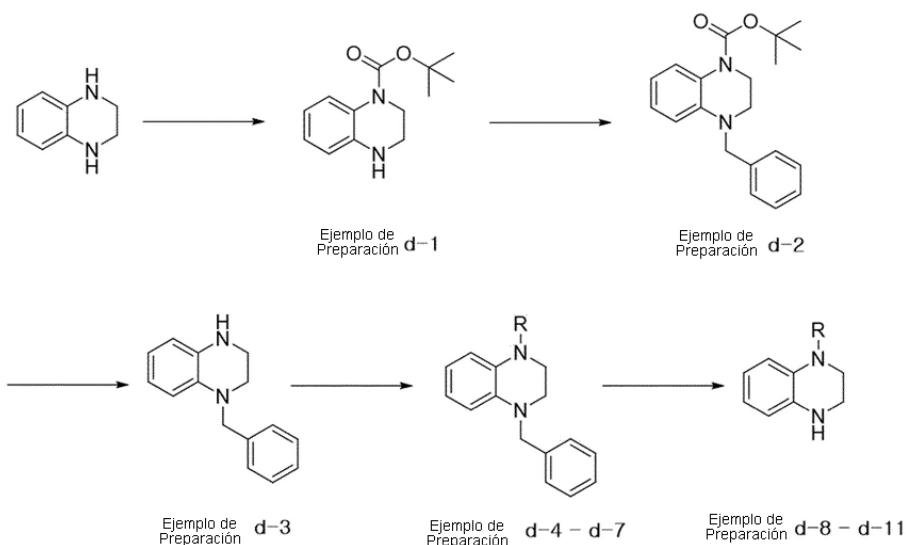
<Ejemplo 65> Síntesis de (R)-6-fluoro-4-fenil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 7-fluoro-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (120 mg, 0.52 mmol) obtenida en el Ejemplo de preparación c-4 se disolvió en diclorometano (5.0 mL), se agregaron lentamente TEA (220.0 µL, 1.57 mmol) y trifosgeno (78 mg, 0.26 mmol) a 0°C y después la solución resultante se agitó

a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (-220.0 µL, 1.57 mmol) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0.16 mL, 0.97 mmol) a la solución de reacción y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. El concentrado obtenido se disolvió en diclorometano (2.0 mL), se agregó TFA (-490.0 µL, 5.20 mmol) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (R)-6-fluoro-4-fenil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 60.6%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.32 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 341.0 (M+1).

[Esquema de reacción 27]



<Proceso de preparación d> Preparación de fenilo cloro-sustituido o piridina-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó fenilo cloro-sustituido o piridina-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de conformidad con la presente invención a través de los Ejemplos de preparación d-1 a d-11 a continuación.

<Ejemplo de preparación d-1> Preparación de 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se agregó una solución acuosa de NaOH 0.02 M (50 mL) a una solución mixta en la que se disolvieron 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (10.8 g, 80.48 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (18.5 mL, 80.48 mmol) en THF (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y luego se extrajo con diclorometano. Se secó una capa orgánica con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

Sólido amarillo (rendimiento: 94%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J= 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (ddd, J= 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

<Ejemplo de preparación d-2> Preparación de 4-bencil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se agregó bromuro de bencilo (1.7 g, 10.24 mmol) a una solución mixta en la que el 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 8.54 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación d-1 y DIPEA (4.4 g, 34.15 mmol) se disolvieron en DMF (15.0 mL) y se agitaron a 130°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-bencil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

Aceite marrón (rendimiento: 98.9%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.28--7.19 (m, 3H), 6.84 (ddd, J= 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.62-6.51 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.48-3.41 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

<Ejemplo de preparación d-3> Preparación de 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Una solución mixta en la que se disolvieron el 4-bencil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2.7 g, 8.40 mmol) obtenido en el Ejemplo de preparación d-2 y TFA (6.4 mL, 84.00 mmol) (15.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida al agregar tolueno, se agregó agua y después la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Sólido marrón (rendimiento: 80%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.37-7.19 (m, 5H),

6.47-6.39 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (brs, 1H), 3.37 (s, 4H); LC/MS ESI (+): 225.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-4> Preparación de 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

La 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de
5 preparación d-3, butóxido de sodio (2.0 equiv.) y 1-cloro-2-yodobenceno (3.0 equiv.) se disolvieron
suficientemente en tolueno (0.3 M). Una solución mixta en la que Pd₂dba (0.05 equiv.) y Xphos (0.15
equiv.) se disolvieron en tolueno (0.6 M), que se había calentado a 110°C durante 5 minutos, se
agregó lentamente a una solución de reacción y luego se agitó a 110°C durante 15 horas. Después
de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de
10 Celite, se agregó agua y luego la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica
se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a
través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo,
preparando de esa forma 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Aceite incoloro (rendimiento: 99%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.57 (dd, J= 8.0,
15 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 6H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.61-6.49 (m, 2H), 6.37 (dd, J= 7.4, 1.9 Hz, 1H),
5.99 (dd, J= 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 335.1 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-5> Preparación de 1-bencil-4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó 1-bencil-4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma forma
20 que en el Ejemplo de preparación d-4, excepto que se utilizó 2-bromopiridina en lugar de 1-cloro-2-
yodobenceno.

Sólido amarillo (rendimiento: 73%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.22 (dd, J= 5.1,
1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J= 8.7, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 5H), 7.15 (dd, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H),
7.03 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J= 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J= 7.0, 5.5 Hz, 1H), 6.70 (dd,
25 J= 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.40 (t, J= 5.1 Hz, 2H);
LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-6> Preparación de 1-bencil-4-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó 1-bencil-4-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma manera
30 que en el Ejemplo de preparación d-4, excepto que se utilizó 3-yodopiridina en lugar de 1-cloro-2-
yodobenceno.

Aceite amarillo (rendimiento: 100%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ8.46 (d, J= 2.7 Hz,
1H), 8.19 (dd, J= 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J= 8.4, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24
(m, 2H), 6.82 (dd, J= 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 4.57

(s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-7> Preparación de 1-bencil-4-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó 1-bencil-4-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma manera
5 que en el Ejemplo de preparación d-4, excepto que se utilizó 4-yodopiridina en lugar de 1-cloro-2-yodobenceno.

Aceite rojo (rendimiento: 100%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.26-8.19 (m, 2H),
7.31 (dd, J= 8.1, 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.09 (dd, J= 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H),
6.89 (ddd, J= 8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J= 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 4.56 (s, 2H),
10 3.84 (q, J= 5.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J= 5.1 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 302.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-8> Preparación de 1-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Una solución mixta en la que se disolvieron la 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación d-4 y Pd(OH)₂ (0.6 equiv.)
15 en MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.3 M) se agitó en condiciones de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se añadió agua y luego la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-
20 (2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Sólido gris (rendimiento: 62%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.55 (dd, J= 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 6.31 (ddd, J= 8.2, 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.35 (dd, J= 4.9, 2.2 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 245.1 (M+1).

25 **<Ejemplo de preparación d-9> Preparación de 1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina**

Se preparó 1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma forma que en el Ejemplo de preparación d-8, excepto que se utilizó la 1-bencil-4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina obtenida en el Ejemplo de preparación d-5 en lugar de la 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.
30

Sólido amarillo (rendimiento: 78.2%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.26 (d, J= 4.1 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J= 8.5, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J= 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.93-6.83 (m, 1H), 6.70 (ddd, J= 7.1, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 6.67-6.55 (m, 2H), 4.08 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 3.99 (brs, 1H), 3.41 (t, J= 4.8 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 212.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-10> Preparación de 1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó 1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma manera que en el Ejemplo de preparación d-8, excepto que se utilizó la 1-bencil-4-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina obtenida en el Ejemplo de preparación d-6 en lugar de la 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

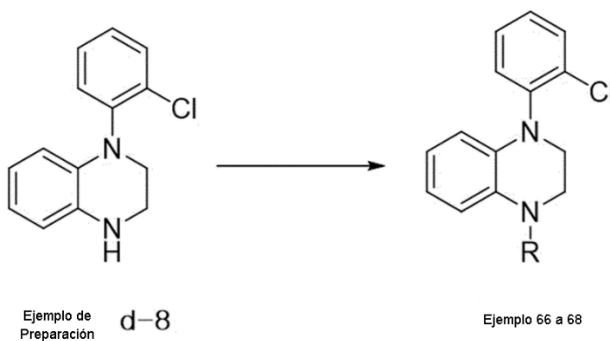
Aceite marrón (rendimiento: 83.1 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.45 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.3, 2.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 6.81-6.71 (m, 2H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.63 (brs, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 212.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-11> Preparación de 1-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Se preparó 1-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de la misma forma que en el Ejemplo de preparación d-8, excepto que se utilizó la 1-bencil-4-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina obtenida en el Ejemplo de preparación d-7 en lugar de la 1-bencil-4-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Sólido amarillo (rendimiento: 76.7%); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25-8.18 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 3H), 6.85 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.50 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 212.1 (M+1).

[Esquema de reacción 28]



<Ejemplo 66> Síntesis de (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona

La 1-(2-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación d-8 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se

agregaron TEA (2.0 equiv.) y piperidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante
5 cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 34.8%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.21 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.38-
10 3.31 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 342.2 (M+1).

<Ejemplo 67> Síntesis de (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona

La (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 66, excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de
15 piperidina.

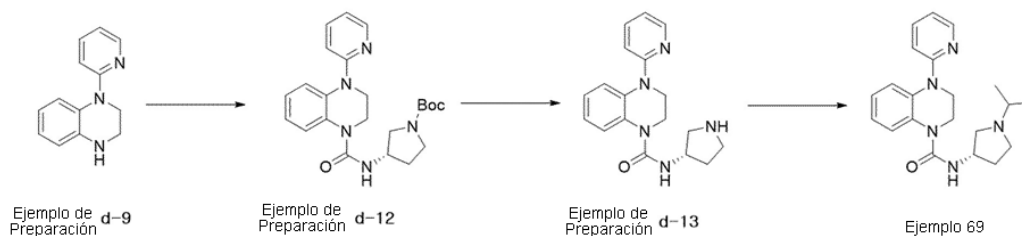
Aceite amarillo claro (rendimiento: 54.5 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.19 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 1.89-1.78 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 356.2 (M+1).

<Ejemplo 68> Síntesis de (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

La (4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 66, excepto que se utilizó N-metilpiperazina en lugar de piperidina.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 51.6%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.70-6.62 (m, 1H), 6.20 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 5H), 2.29 (s, 3H); LC/MS ESI (+): 371.2 (M+1).

[Esquema de reacción 29]



<Ejemplo de preparación d-12> Preparación de (S)-3-(4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

La 1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación d-9 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando así (S)-3-(4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 97%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25-8.24 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 7.3, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

<Ejemplo de preparación d-13> Preparación de (S)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (S)-3-(4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación d-12 se desprotegió con TFA para preparar (S)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

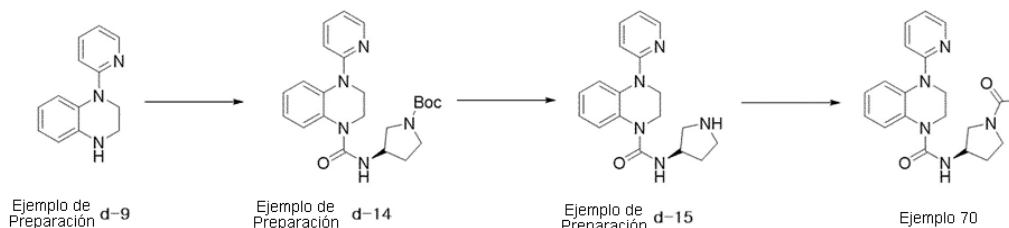
Sólido blanco (rendimiento: 48%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.30 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.84 (ddd, J = 7.2, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 4H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.46 (brs, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 324.2 (M+1).

<Ejemplo 69> Síntesis de (S)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación d-13 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (S)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 48%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25-8.21 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 7.2, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.10 (t, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 366.3 (M+1).

[Esquema de reacción 30]



<Ejemplo de preparación d-14> Preparación de (R)-3-((4-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación d-12, excepto que se utilizó (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 89%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.27 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 1.45-1.41 (m, 12H); LC/MS ESI (+):

424.1 (M+1).

<Ejemplo de preparación d-15> Preparación de (R)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación d-14 se desprotegió con TFA para preparar (R)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

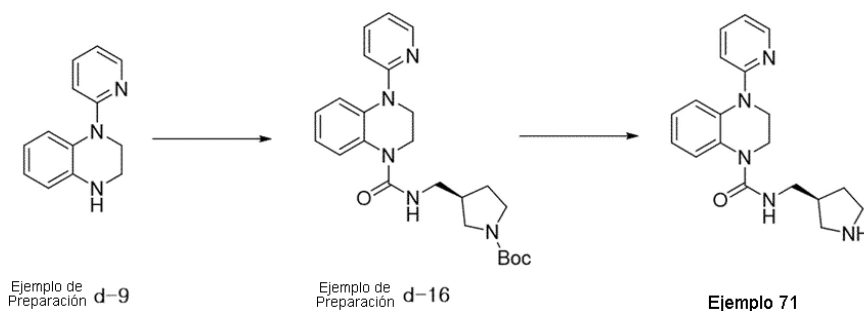
Sólido de color marfil (rendimiento: 99%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.35-8.16 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.26-7.14 (m, 1H), 5.10-4.71 (m, 1H), 2.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.32-1.19 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.90-0.81 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 324.1 (M+1).

<Ejemplo 70> Síntesis de (R)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación d-15 se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron TEA (1.0 equiv.) y cloruro de acetilo (1.1 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-N-(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido de color marfil (rendimiento: 45%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.27 (m, 1H), 7.58-7.43 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 5.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 3H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 366.1 (M+1).

[Esquema de reacción 31]



<Ejemplo de preparación d-16> Preparación de (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación d-12, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

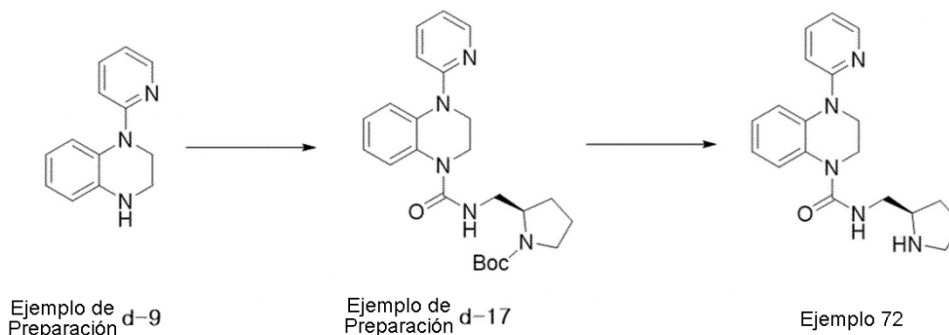
Aceite amarillo (rendimiento: 100%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 2H), 6.90 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.30-3.13 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 438.0 (M+1).

<Ejemplo 71> Síntesis de (S)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación d-16 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo (rendimiento: 100 %); ^1H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.01 (m, 3H), 6.92 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 1H), 2.16-2.01 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 32]



<Ejemplo de preparación d-17> Preparación de (R)-2-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de preparación d-12, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-2-(aminometil)pirrolidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

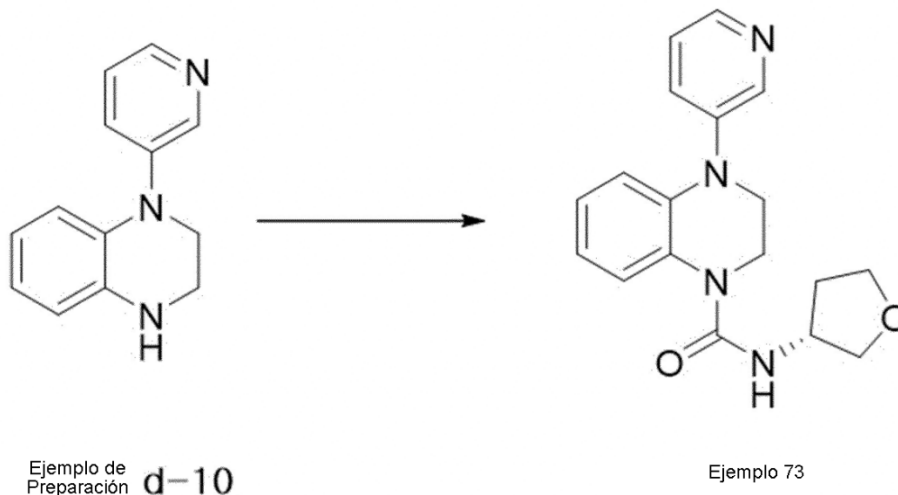
Aceite amarillo (rendimiento: 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H), 4.10-3.83 (m, 4H), 3.46-3.19 (m, 3H), 2.03-1.66 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 438.0 (M+1).

<Ejemplo 72> Síntesis de (R)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación d-17 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(piridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo (rendimiento: 100 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 3H), 6.92 (ddd, $J = 7.2, 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.16-1.90 (m, 3H), 1.81-1.69 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.0 (M+1).

[Esquema de reacción 33]

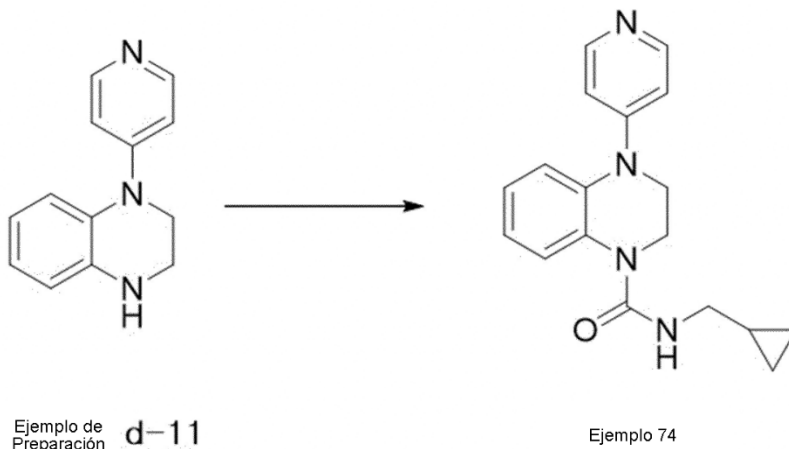


<Ejemplo 73> Síntesis de (R)-4-(piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 La 1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación d-10 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-3-aminotetrahidrofurano (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (R)-4-(piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

10 Sólido amarillo (rendimiento: 97%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J= 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 5.45 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.03-3.84 (m, 4H), 3.82-3.67 (m, 4H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 325.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 34]

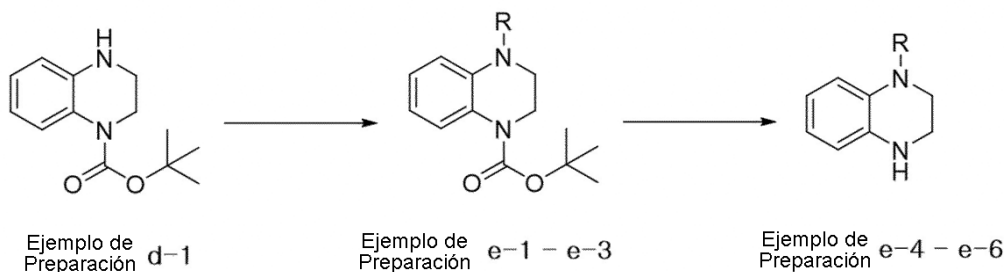


<Ejemplo 74> Síntesis de N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 La 1-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación d-11 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y ciclopropilmetilamina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

15 Sólido amarillo claro (rendimiento: 37%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.34 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.14 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 1.01-0.91 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 2H), 0.20-0.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 309.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 35]



<Proceso de preparación e> Preparación de piridina, cianofenilo o pirazin-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina sustituida con halógeno

La piridina, cianofenilo o pirazin-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina sustituida con halógeno según la presente invención se preparó mediante los Ejemplos de preparación e-1 a e-6 a continuación.

<Ejemplo de Preparación e-1> Preparación de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-1, butóxido de sodio (2.0 equiv.) y 5-fluoro-2-bromopiridina (3.0 equiv.) se disolvieron suficientemente en tolueno (0.3 M). Una solución de reacción mezclada en la cual se disolvieron Pd_2dba (0.05 equiv.) y Xphos (0.15 equiv.) en tolueno (0.6 M), que se había calentado a 110°C durante 5 minutos, y se agitó a 110°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se agregó agua y después la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía a través de columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

Aceite rojo (rendimiento: 93%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 1.53 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 330.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación e-2> Preparación de 4-(4-cianofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El 4-(4-cianofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación e-1, excepto que se utilizó 4-yodobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-3-fluoropiridina.

Sólido amarillo (rendimiento: 89%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.61 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación e-3> Preparación de 4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El 4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación e-1, excepto que se utilizó 2-cloropirazina en lugar de 2-bromo-3-fluoropiridina.

Sólido naranja (rendimiento: 85%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J= 2.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.12-7.00 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación e-4> Preparación de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Un grupo Boc del 4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-1 se desprotegió con TFA para preparar 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Aceite rojo (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 3H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.07-3.89 (m, 3H), 3.43-3.37 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 230.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación e-5> Preparación de 4-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)benzonitrilo

Un grupo Boc del 4-(4-cianofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-2 se desprotegió con TFA para preparar 4-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)benzonitrilo.

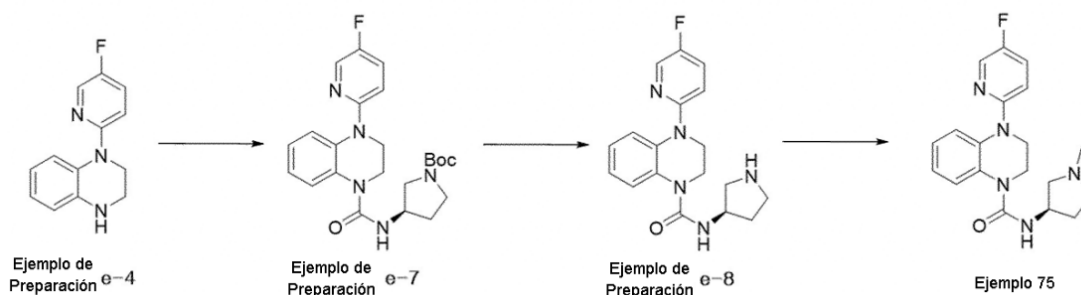
Sólido amarillo (rendimiento: 89%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.47 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.57-6.48 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 236.1 (M+1).

<Ejemplo de preparación e-6> Preparación de 1-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

Un grupo Boc del 4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-3 se desprotegió con TFA al preparar 1-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Aceite amarillo (rendimiento: 88%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J= 2.7, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 2.7 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 230.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 36]



<Ejemplo de Preparación e-7> Preparación de (R)-3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

La 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el
5 Ejemplo de Preparación e-4 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó
10 con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 95.5%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.49-4.31 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 442.2 (M+1).

<Ejemplo de Preparación e-8> Preparación de (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-7 se desprotegió con TFA para preparar (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

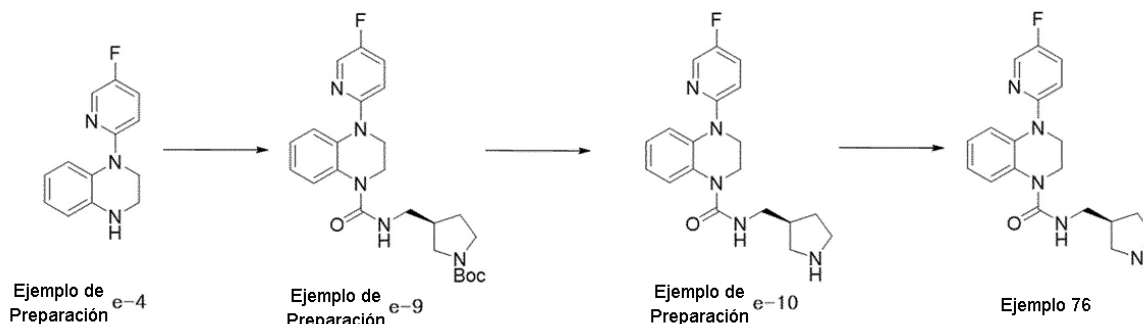
Sólido amarillo claro (rendimiento: 68.9%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J= 9.1, 3.6 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.31 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.16 (dd, J= 11.3, 6.5 Hz, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.77 (dd, J= 11.3, 4.0 Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 342.2 (M+1).

<Ejemplo 75> Síntesis de (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación e-8 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 equiv.) y formaldehído (1.1 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 85.6%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 4.03-3.82 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 4H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 356.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 37]



<Ejemplo de Preparación e-9> Preparación de (R)-3-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación e-7, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 87.5%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.20-7.03 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.55-3.32 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.01-

1.89 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 456.2 (M+1).

<Ejemplo de Preparación e-10> Preparación de (S)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-9 se desprotegió con TFA al preparar (S)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

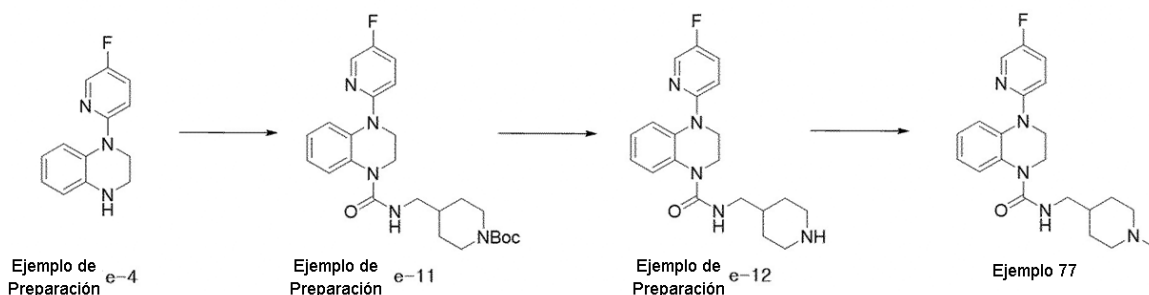
Sólido de color amarillo claro (rendimiento: 83.1%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.49 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.52-1.37 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 356.2 (M+1).

<Ejemplo 76> Síntesis de (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación e-10 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 equiv.) y formaldehído (1.1 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 83.7%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.06-6.02 (m, 1H), 4.07-3.77 (m, 4H), 3.33-3.18 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 370.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 38]



<Ejemplo de preparación e-11> Preparación de 4-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación e-7, excepto que se utilizó 1-Boc-4-(aminometil)piperidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido blanco (rendimiento: 88.4%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J=$ 3.0 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J=$ 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.18-1.02 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 470.2 (M+1).

<Ejemplo de Preparación e-12> Preparación de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación e-11 se desprotegió con TFA para preparar 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 78.8%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J=$ 3.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.17-3.04 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 370.2 (M+1).

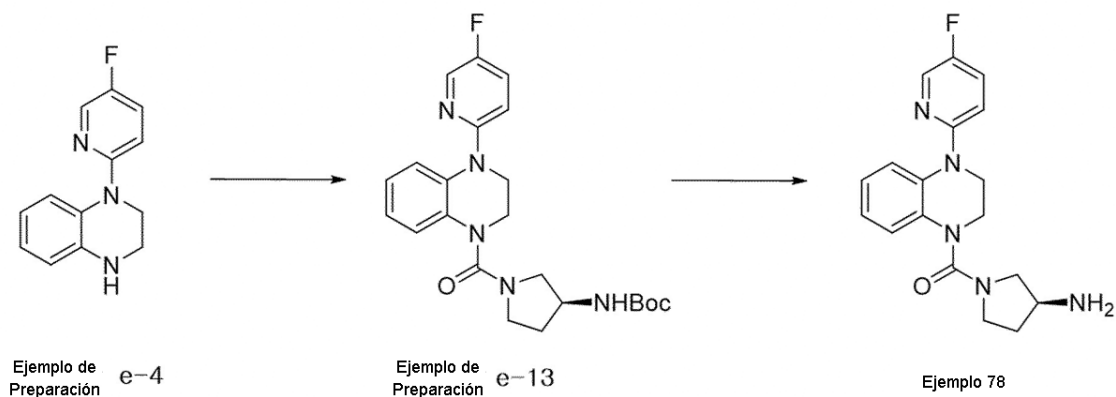
<Ejemplo 77> Síntesis de 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación e-12 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 equiv.) y formaldehído (1.1 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma 4-(5-fluoropiridin-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 88.5%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19-8.17 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=$ 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00-6.93 (m,

1H), 5.31-5.21 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 384.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 39]



5 **<Ejemplo de Preparación e-13> Preparación de (S)-(1-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo**

Se preparó (S)-(1-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación e-7, excepto que se utilizó (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

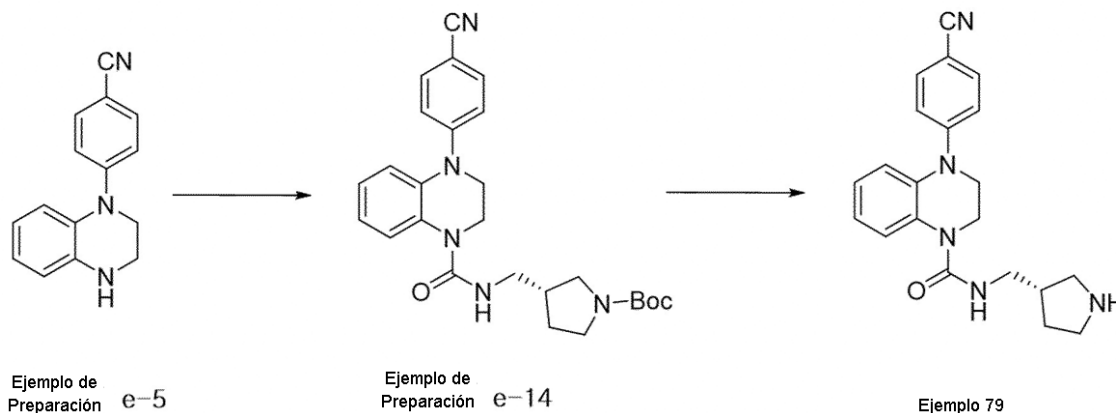
Sólido blanco (rendimiento: 98.4%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.58-3.29 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 456.3 (M+1).

15 **<Ejemplo 78> Síntesis de (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-metanona**

Un grupo Boc del (S)-(1-(4-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-13 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(5-fluoropiridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-metanona.

Sólido blanco (rendimiento: 71.5%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.14 (dd, J= 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.01 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.58-3.31 (m, 4H), 3.00 (dd, J= 10.3, 4.5 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 342.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 40]



<Ejemplo de Preparación e-14> Preparación de (R)-3-((4-(4-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 El 4-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)benzonitrilo (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación e-5 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua,

10 la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-3-((4-(4-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

15 Sólido de color marfil (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.12-6.98 (m, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.29-3.10 (m, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 9H).

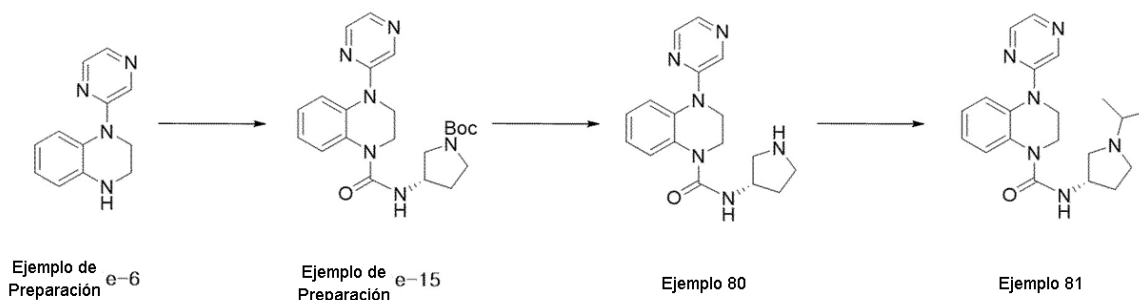
20 **<Ejemplo 79> Síntesis de (S)-4-(4-cianofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

 Un grupo Boc del (R)-3-((4-(4-cianofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-14 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(4-cianofenil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

25 Sólido de color marfil (rendimiento: 17%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67-7.56 (m,

2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.58 (dd, $J = 11.2, 6.5$ Hz, 1H), 2.43-2.27 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 362.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 41]



5

<Ejemplo de Preparación e-15> Preparación de (S)-3-(4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

La 1-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación e-6 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0 °C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (S)-3-(4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 87.6%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.19-7.02 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.07-3.91 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 425.2 (M+1).

<Ejemplo 80> Síntesis de (S)-4-(pirazin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (S)-3-(4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación e-15 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(pirazin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

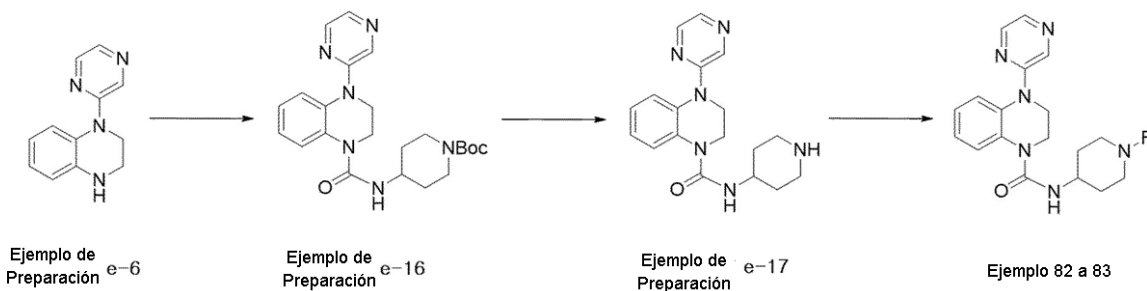
Sólido de color marfil (rendimiento: 76.9%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 2H), 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 325.1 (M+1).

<Ejemplo 81> Síntesis de (S)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (S)-4-(pirazin-2-il)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 80 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (S)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo (rendimiento: 64.6%); ^1H NMR (400 MHz, CH_3CN) δ 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.01 (m, 2H), 5.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 4H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 3H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 367.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 42]



<Ejemplo de Preparación e-16> Preparación de (4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación e-15, excepto que se

utilizó 1-Boc-4-aminopiperidina en lugar de (S)-(-)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 85.3%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J= 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 5.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.17-3.93 (m, 6H), 3.92-3.78 (m, 1H), 2.87 (t, J= 12.9 Hz, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.35-1.21 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 425.2.

<Ejemplo de Preparación e-17> Preparación de N-(1-piperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (4-(pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo preparado en el Ejemplo de Preparación e-16 se desprotegió con TFA para preparar N-(1-piperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 84.0%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (dd, J= 1.5, 0.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J= 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 2.7, 0.4 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 2H), 5.06 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 4H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).

<Ejemplo 82> Síntesis de N-(1-isobutylpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La N-(1-piperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación e-17 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) e isobutiraldehído (2.0 equiv.) y después la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma N-(1-isobutylpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 81.8%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J= 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J= 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.02 (m, 2H), 5.05 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 1H), 2.72 (d, J= 10.9 Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.86 (d, J= 6.5 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 395.3 (M+1).

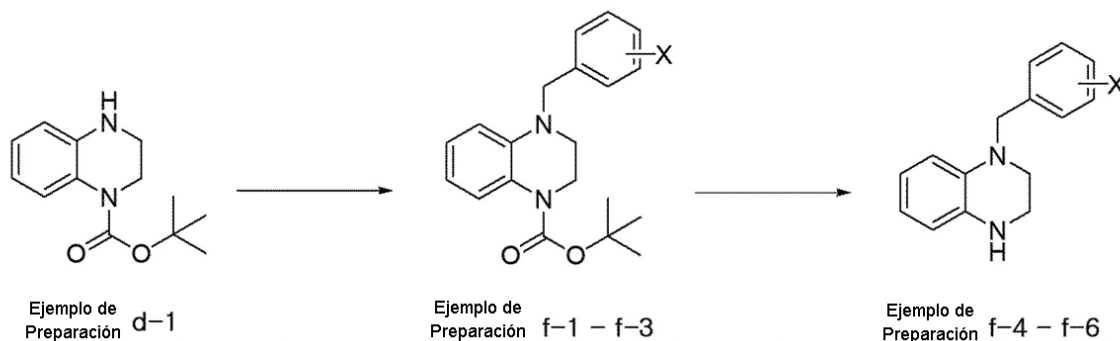
<Ejemplo 83> Síntesis de N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-

dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 82, excepto que se utilizó acetona en lugar de isobutiraldehído.

5 Sólido amarillo claro (rendimiento: 81.6%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J= 2.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J= 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 5.05 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 4H), 3.77-3.63 (m, 1H), 2.78 (d, J= 11.9 Hz, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.25 (t, J= 2.6 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.02 (d, J= 6.6 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 381.3 (M+1).

10 [Esquema de Reacción 43]



<Proceso de Preparación f> Preparación de bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina sustituida con bencilo o halógeno

15 El bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina sustituida con bencilo o halógeno de conformidad con la presente invención se preparó mediante los Ejemplos de Preparación f-1 a f-6 a continuación.

<Ejemplo de Preparación f-1> Preparación de 4-(2-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

20 El 4-(2-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación d-2, excepto que se utilizó bromuro de 2-fluorobencilo en lugar de bromuro de bencilo.

Aceite amarillo (rendimiento: 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.41 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.72-6.58 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.49 (dd, J= 5.7, 4.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

25 **<Ejemplo de Preparación f-2> Preparación de 4-(4-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

El 4-(4-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se

preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación d-2, excepto que se utilizó bromuro de 2-fluorobencilo en lugar de bromuro de bencilo.

Aceite amarillo (rendimiento: 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.45 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 1H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H),
5 3.89-3.82 (m, 2H), 3.51-3.40 (m, 2H), 1.55 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación f-3> Preparación de 4-(4-clorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El 4-(3-clorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación d-2, excepto que se utilizó bromuro de 4-clorobencilo en lugar de bromuro de bencilo.
10

Aceite amarillo claro (rendimiento: 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.91 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

15 **<Ejemplo de Preparación f-4> Preparación de 1-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina**

Un grupo Boc del 4-(2-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-1 se desprotegió con TFA para preparar 1-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

20 Sólido gris (rendimiento: 96%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.22 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.61-6.44 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 3.47-3.34 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 243.1 (M).

<Ejemplo de Preparación f-5> Preparación de 1-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

Un grupo Boc del 4-(4-fluorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-2 se desprotegió con TFA para preparar 1-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.
25

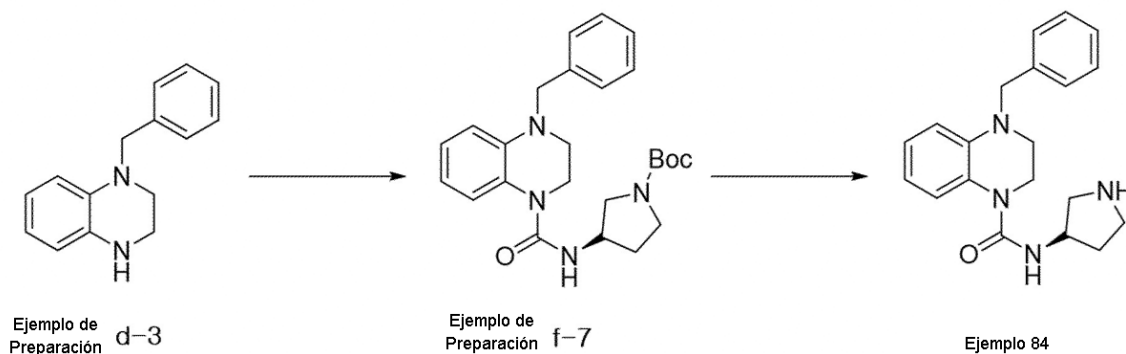
Sólido marrón claro (rendimiento: 93%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.28 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.60-6.45 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H); LC/MS ESI (+): 243.1 (M).

30 **<Ejemplo de Preparación f-6> Preparación de 1-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina**

Un grupo Boc del 4-(3-clorobencil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-3 se desprotegió con TFA para preparar 1-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

Aceite de color marrón claro (rendimiento: 94%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.47-6.32 (m, 4H), 5.48 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.30 (d, J = 1.5 Hz, 4H); LC/MS ESI (+): 258.0 (M).

[Esquema de Reacción 44]



5

<Ejemplo de Preparación f-7> Preparación de (R)-3-(4-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de preparación d-3 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10

15

Sólido marrón (rendimiento: 100%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 5.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.49-4.35 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.73-3.52 (m, 1H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 1H), 1.94-1.64 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

20

<Ejemplo 84> Síntesis de (R)-4-bencil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

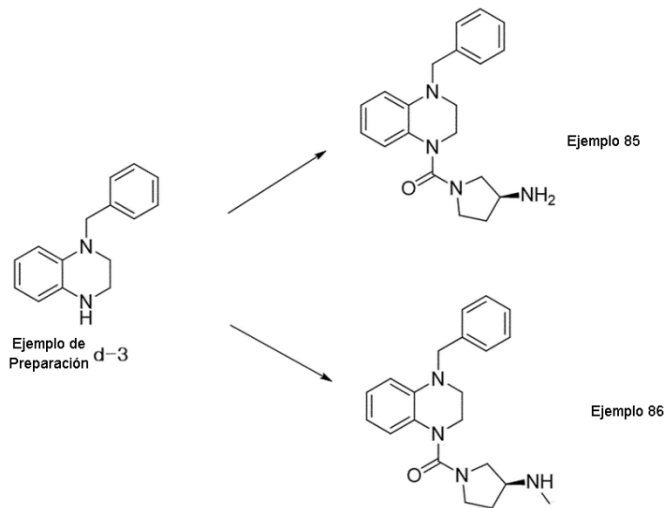
Una solución mezclada en la cual el (R)-3-(4-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de preparación f-7 y TFA (10.0 equiv.) se disolvieron en diclorometano (0.5 M) se agitó a temperatura ambiente

25

durante 12 horas. Después de la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida agregando tolueno, se agregó agua y luego la solución resultante se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una
5 mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (R)-4-bencil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido amarillo (rendimiento: 49%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.97 (ddd, $J = 8.6, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.23-3.14
10 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 337.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 45]



15 **<Ejemplo 85> Síntesis de (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona**

El 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-3 se disolvió en diclorometano (0.4 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C , y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA
20 (2.0 equiv.) y (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se disolvió en diclorometano

(0.5 M), se agregó TFA (10.0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una
5 mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

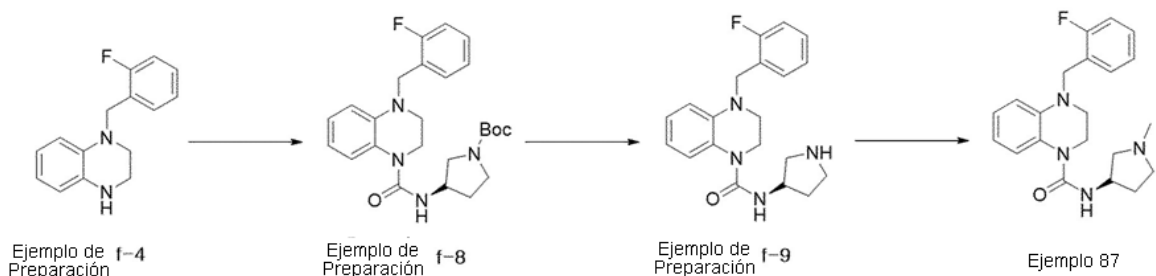
Aceite amarillo (rendimiento: 23%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36-7.15 (m, 5H), 6.90-6.74 (m, 2H), 6.68-6.52 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.80-3.59 (m, 2H), 3.57-3.31 (m, 6H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 337.0 (M+1).

10 **<Ejemplo 86> Síntesis de (S)-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona**

El 1-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-3 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C , y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA
15 (2.0 equiv.) y (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. El sólido de color marfil obtenido al lavar una capa orgánica con salmuera, secándola con MgSO_4 , filtrándola y luego concentrándola a presión reducida se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron NaH (1.5 equiv.) y yodometano (1.0 equiv.), y la solución resultante se
20 agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite marrón claro obtenido se disolvió en diclorometano (0.5 M), se agregó TFA (10.0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después de terminar la reacción al agregar agua, se realizó la extracción con diclorometano. Una capa orgánica se
25 lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (S)-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona.

Aceite amarillo (rendimiento: 47%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.35-7.16 (m, 5H), 6.86-6.76 (m, 2H), 6.67-6.52 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.21-3.06 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 351.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 46]



<Ejemplo de Preparación f-8> Preparación de (R)-3-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

La 1-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación f-4 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 98%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.22 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 5H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 5.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.23-3.10 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación f-9> Preparación de (R)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-8 se desprotegió con TFA para preparar (R)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

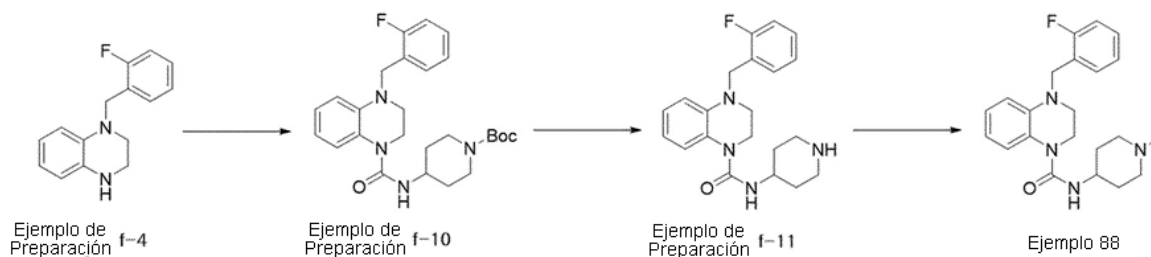
Sólido blanco (rendimiento: 98%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.73-6.59 (m, 2H), 5.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 2H), 3.46 (dt, J = 9.2, 5.2 Hz, 2H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.79-1.55 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 355.2 (M+1).

<Ejemplo 87> Síntesis de (R)-4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación f-9 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se
5 agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.
10

Aceite amarillo claro (rendimiento: 81%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.19-7.03 (m, 4H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 5.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.46 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H),
15 2.65-2.53 (m, 2H), 2.41-2.20 (m, 5H), 1.64-1.51 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 47]



<Ejemplo de Preparación f-10> Preparación de 4-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación f-8, excepto que se utilizó 1-Boc-4-aminopiperidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.
20

Sólido blanco (rendimiento: 98%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.17-6.96 (m, 5H), 6.72-6.63 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.95-3.82
25 (m, 3H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38-1.23 (m, 2H).

<Ejemplo de Preparación f-11> Preparación de 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-(4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-

carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-10 se desprotegió con TFA para preparar 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

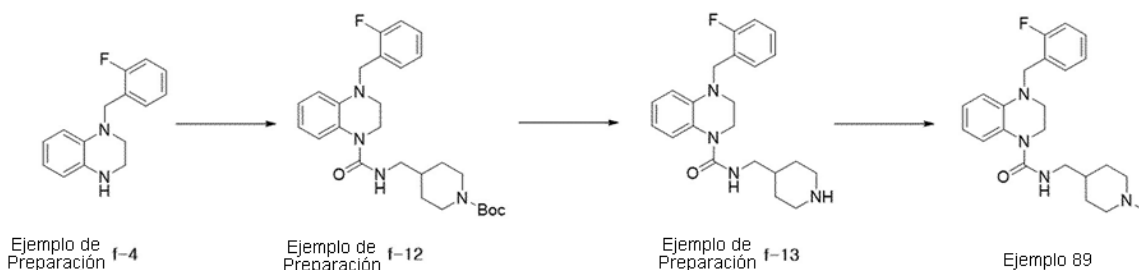
Sólido blanco (rendimiento: 97%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.21 (m, 1H), 7.19-7.04 (m, 4H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (dd, $J = 6.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 369.1 (M+1).

<Ejemplo 88> Síntesis de 4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación f-11 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma 4-(2-fluorobencil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 90%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.19-6.96 (m, 5H), 6.71-6.63 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 48]



<Ejemplo de Preparación f-12> Preparación de 4-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación f-8, excepto que se utilizó 1-Boc-4-(aminometil)piperidina en lugar de (R)-

(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Aceite amarillo (rendimiento: 99%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.19-6.98 (m, 5H), 6.74-6.65 (m, 2H), 5.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.21-1.06 (m, 2H), 0.95-0.79 (m, 1H).

<Ejemplo de Preparación f-13> Preparación de 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-12 se desprotegió con TFA para preparar 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

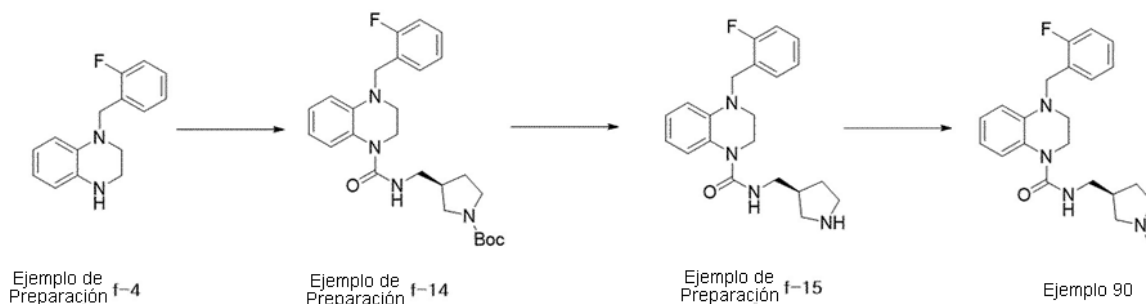
Sólido amarillo claro (rendimiento: 81%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.12 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.50-5.38 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (td, $J = 5.2, 2.8$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 1H), 1.60-1.34 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 1H), 0.94-0.77 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 383.1 (M+1).

<Ejemplo 89> Síntesis de 4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(2-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación f-13 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua a la solución de reacción, se realizó la extracción con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma 4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 85%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.43 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (dd, $J = 6.6, 3.8$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 397.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 49]



<Ejemplo de Preparación f-14> Preparación de (R)-3-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó (R)-3-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación f-8, excepto que se utilizó (S)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

10 Sólido amarillo claro (rendimiento: 98%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 5.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.40-3.14 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 10H), 0.95-0.74 (m, 1H).

<Ejemplo de Preparación f-15> Preparación de (S)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 Un grupo Boc del (R)-3-((4-(2-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-14 se desprotegió con TFA para preparar (S)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

20 Sólido amarillo claro (rendimiento: 89%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.73-6.61 (m, 2H), 5.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.31-3.23 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 1H), 1.66-1.44 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.1 (M+1).

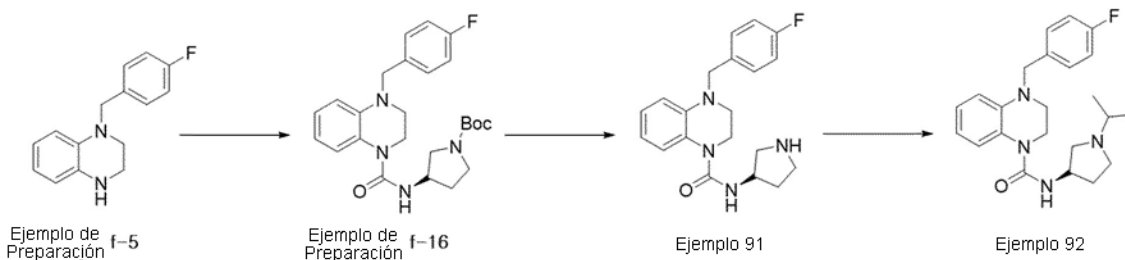
<Ejemplo 90> Síntesis de (R)-4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

25 La (S)-4-(2-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de preparación f-15 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y la solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(2-fluorobencil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 85%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.21 (m, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.75-6.63 (m, 2H), 6.05-5.98 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 5.9, 4.6$ Hz, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.65-2.31 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 50]



<Ejemplo de Preparación f-16> Preparación de (R)-3-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 1-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación f-5 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 94%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.07 (m, 3H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.72-6.65 (m, 2H), 5.38-5.30 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.03-3.77 (m, 3H), 3.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.16 (s, 1H), 1.50-1.45 (m, 10H).

<Ejemplo 91> Síntesis de (R)-4-(4-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación f-14 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(4-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

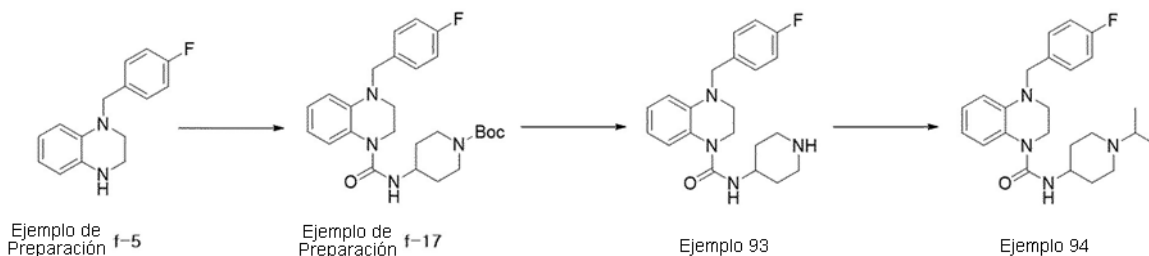
5 Sólido blanco (rendimiento: 94%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.13 (m, 3H), 7.11-6.93 (m, 3H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 5.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.44-2.18 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 0.94-0.79 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 355.1 (M+1).

10 **<Ejemplo 92> Síntesis de (R)-4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

La (R)-4-(4-fluorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 91 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

20 Aceite amarillo claro (rendimiento: 78%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.13 (m, 3H), 7.10-6.94 (m, 3H), 6.72-6.63 (m, 2H), 5.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.85 (td, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 4H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.09 (dd, $J = 6.3, 5.2$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 397.3 (M+1).

25 [Esquema de Reacción 51]



<Ejemplo de Preparación f-17> Preparación de 4-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

La 1-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo

de Preparación f-5 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C, y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y 1-Boc-4-aminopiperidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 80%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.10 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.72-6.63 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.08-3.78 (m, 6H), 3.43 (t, J= 5.2 Hz, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.37-1.23 (m, 2H).

<Ejemplo 93> Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-(4-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-17 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.08 (m, 3H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.73-6.62 (m, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.48-1.25 (m, 1H), 0.94-0.79 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 369.3 (M+1).

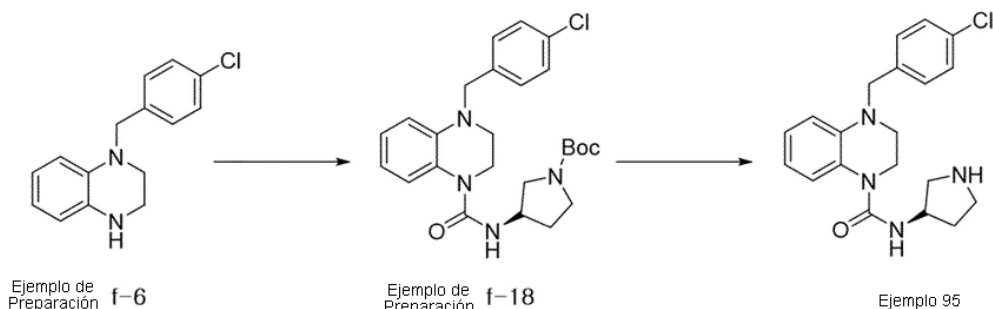
<Ejemplo 94> Síntesis de 4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La 4-(4-fluorobencil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 93 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y acetona (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma 4-(4-fluorobencil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 58%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23-

7.10 (m, 3H), 7.08-6.95 (m, 3H), 6.71-6.60 (m, 2H), 5.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (dd, $J = 6.2, 4.2$ Hz, 2H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 411.3 (M+1).

5 [Esquema de Reacción 52]



<Ejemplo de Preparación f-18> Preparación de (R)-3-(4-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 1-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación f-6 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Aceite marrón (rendimiento: 82%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.49-3.28 (m, 4H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

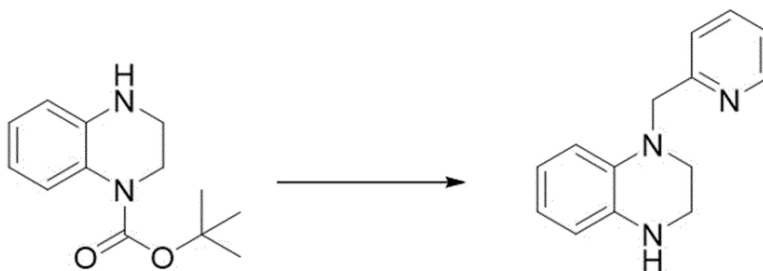
<Ejemplo 95> Síntesis de (R)-4-(4-clorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-(4-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación f-18 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(4-clorobencil)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 27%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.70-6.57 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 371.3 (M+1).

5

[Esquema de Reacción 53]



Ejemplo de
Preparación d-1

Ejemplo g-1

<Proceso de Preparación g> Preparación de 1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

10 El 1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de conformidad con la presente invención se preparó a través del Ejemplo de Preparación g-1 a continuación.

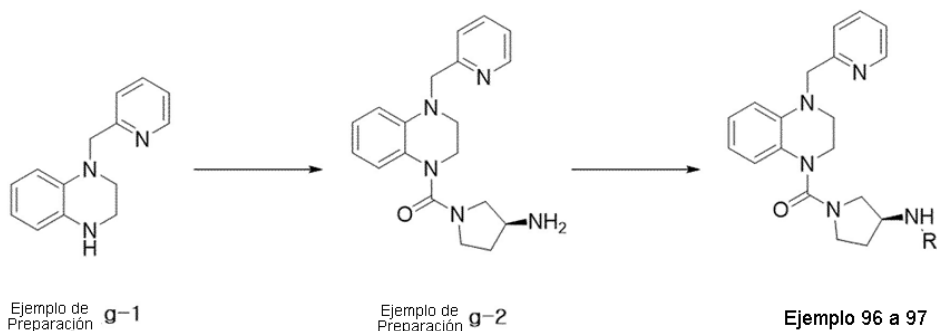
<Ejemplo de Preparación g-1> Preparación de 1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

15 El 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3.5 g, 14.94 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-1 se disolvió en THF (25,0 mL), se agregaron bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (5.3 g, 20.91 mmol), DIPEA (11.6 g, 89.63 mmol) y NaOH (1.2 g, 29.88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se
20 disolvió en diclorometano (20.0 mL), se agregó TFA (10.3 mL, 134.76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-
25 (piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina.

Sólido marrón claro (rendimiento: 86.7%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.54-8.47 (m,

1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.47-6.35 (m, 3H), 6.34-6.27 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (brs, 1H), 3.50-3.43 (m, 5H); LC/MS ESI (+): 226.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 54]



5

<Ejemplo de Preparación g-2> Preparación de (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona

La 1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación g-1 se disolvió en diclorometano (0.4 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregó TFA (10 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando así (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

Aceite amarillo (rendimiento: 70%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ8.53-8.45 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.62-6.53 (m, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 338.2 (M+1).

<Ejemplo 96> Síntesis de (S)-(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona

La (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-

il)metanona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación g-2 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) e isobutiraldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (S)-(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

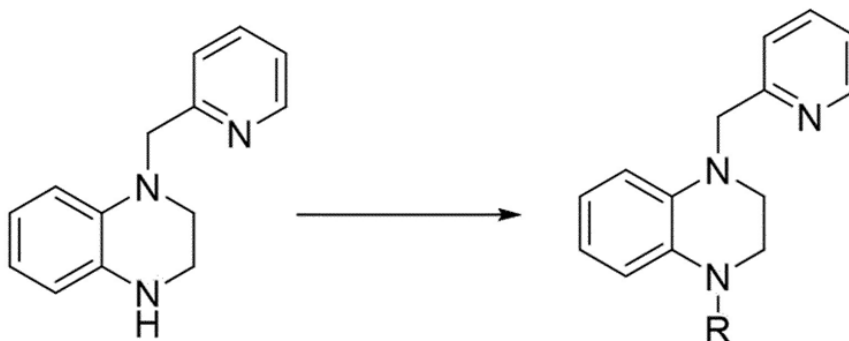
10 Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 71%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55-8.42 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.52-6.45 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.42-2.25 (m, 2H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 0.96-0.81 (dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 394.3 (M+1).

15 **<Ejemplo 97> Síntesis de (S)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona**

La (S)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 96, excepto que se utilizó formaldehído en lugar de isobutiraldehído.

20 Aceite amarillo claro (rendimiento: 53 %); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53-8.46 (m, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 6.86-6.74 (m, 2H), 6.62-6.53 (m, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 4.75-4.53 (m, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 366.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 55]



Ejemplo de
Preparación g-1

Ejemplo 98 a 102

<Ejemplo 98> Síntesis de (R)-4-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El 1-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación g-1 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (S)-3-aminotetrahydrofurano (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (R)-4-(piridin-2-ilmetil)-N-(tetrahydrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido de color marfil (rendimiento: 52%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55-8.49 (m, 1H), 7.77 (dd, J= 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (dd, J= 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J= 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.71-6.58 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.54 (t, J= 4.7 Hz, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 339.2 (M+1).

<Ejemplo 99> Síntesis de N-(oxetan-3-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La N-(oxetan-3-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 98, excepto que se utilizó 3-axetanamina en lugar de (S)-3-aminotetrahydrofurano.

Sólido blanco (rendimiento: 77%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.55-8.48 (m, 1H), 7.64 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 6.90 (ddd, J= 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 6.02 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.92-4.77 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 325.1 (M+1).

<Ejemplo 100> Síntesis de 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahydrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 98, excepto que se utilizó (tetrahydrofuran-3-il)metanamina en lugar de (S)-3-aminotetrahydrofurano.

Sólido blanco (rendimiento: 51%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (dd, J= 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 3H), 6.98 (ddd, J= 8.3, 7.4, 1.5 Hz, 1H), 6.71-6.60 (m, 2H), 5.47 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.87-3.68 (m, 3H), 3.60-

3.48 (m, 3H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 353.2 (M+1).

<Ejemplo 101> Síntesis de 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 Se sintetizó 4-(piridin-2-ilmetil)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 98, excepto que se utilizó 4-aminometil tetrahidropirano en lugar de (S)-3-aminotetrahydrofurano.

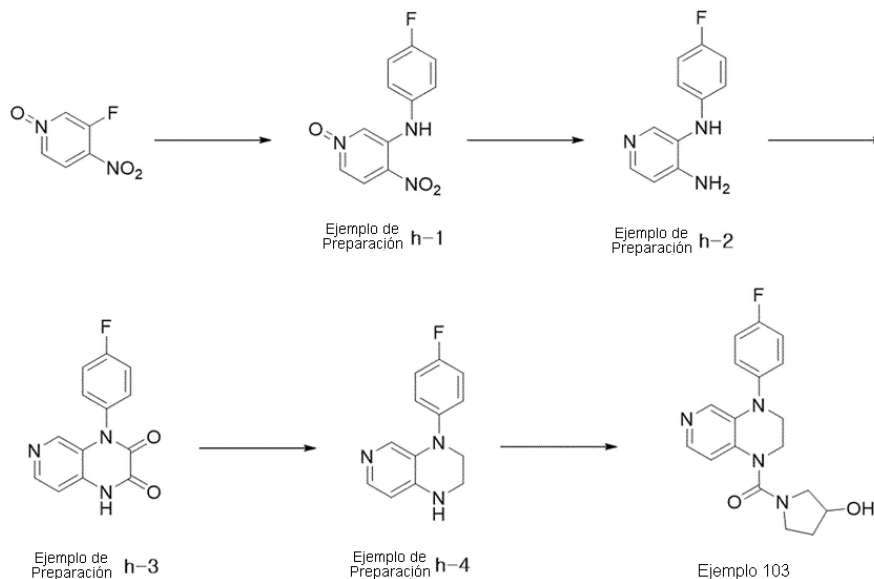
Marfil sólido (rendimiento: 84%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.49 (dd, J= 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 6.88 (ddd, J= 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H),
10 6.64-6.55 (m, 2H), 5.67-5.49 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.74 (dd, J= 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.46 (dd, J= 5.7, 4.5 Hz, 2H), 3.27 (ddd, J= 11.8, 11.8, 2.2 Hz, 2H), 3.02 (dd, J= 6.8, 6.0 Hz, 2H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.22-1.07 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 367.2 (M+1).

<Ejemplo 102> Síntesis de N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 La N-(ciclopropilmetil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 98, excepto que se utilizó ciclopropilmetanamina en lugar de (S)-3-aminotetrahydrofurano.

Sólido amarillo claro (rendimiento: 68%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (dd, J= 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J= 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.19 (dd, J= 7.9, 1.5 Hz, 1H),
20 6.94 (ddd, J= 8.3, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddd, J= 7.6, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J= 8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.84 (dd, J= 5.7, 4.6 Hz, 2H), 3.54 (dd, J= 5.8, 4.6 Hz, 2H), 3.09 (d, J= 6.9 Hz, 2H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.25-0.16 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 323.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 56]



<Proceso de Preparación h> Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina

El 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina de conformidad con la presente invención se preparó a través de los Ejemplos de Preparación h-1 a h-4 a continuación.

<Ejemplo de Preparación h-1> Preparación de 3-((4-fluorofenil)amino)-4-nitropiridina-1-óxido

Una solución mezclada en la cual se disolvieron 3-fluoro-4-nitropiridina-1-óxido (5.0 g, 31.6 mmol) y 4-fluoroanilina (10.5 g, 94.9 mmol) en piridina (28 mL) se agitó a 70°C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se produjo un precipitado mediante la adición de EtOH (30 mL) a la solución de reacción, que se lavó con EtOH y se filtró, obteniéndose así 3-((4-fluorofenil)amino)-4-nitropiridina-1-óxido.

Sólido naranja (rendimiento: 90.3 %); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.13--8.07 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 250.0 (M+1).

<Ejemplo de Preparación h-2> Preparación de N3-(4-fluorofenil)piridina-3,4-diamina

Se agregó polvo de Fe (9.4 g, 168.0 mmol) a una solución mezclada en la cual el 3-((4-fluorofenil)amino)-4-nitropiridina-1-óxido (7.0 g, 28.1 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación h-1 se disolvió en AcOH/H₂O (4:1 = v/v, 50 mL) y se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla

de Celite, se ajustó a pH 12 con una solución acuosa de NaOH 10 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, preparando así N3-(4-fluorofenil)piridina-3,4-diamina.

5 Aceite púrpura (rendimiento: 68,4%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.94 (s, 1H), 7.85 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 3H), 5.65 (s, 2H); LC/MS ESI (+): 204.0 (M+1).

<Ejemplo de Preparación h-3> Preparación de 4-(4-fluorofenil)pirido[3,4-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona

10 La N3-(4-fluorofenil)piridina-3,4-diamina (3.9 g, 19.2 mmol) obtenida en el Ejemplo de Preparación h-2 se disolvió en oxalato de dietilo (7.8 mL, 57.6 mmol) y se agitó a 160°C durante 24 horas. Un precipitado producido al enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y agregar EtOH se lavó con EtOH, se filtró y se secó, preparando de esa forma 4-(4-fluorofenil)pirido[3,4-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona.

15 Sólido blanco (rendimiento: 69.7%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ12.37 (s, 1H), 8.23 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.16 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H); LC/MS ESI (+): 258.0 (M+1).

<Ejemplo de Preparación h-4> Preparación de 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina

20 Se agregó lentamente complejo de borano-THF (1 M) (23.3 mL, 23.3 mmol) a una solución en la cual el 4-(4-fluorofenil)pirido[3,4-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona (1.0 g, 3.89 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación h-3 se disolvió en THF (30 mL) a temperatura ambiente y se agitó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua para terminar la reacción y el producto de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó
25 mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, preparando de esa forma 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina.

Sólido blanco (rendimiento: 43.1%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.80 (d, *J*= 5.3 Hz, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.42 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 230.0 (M+1).

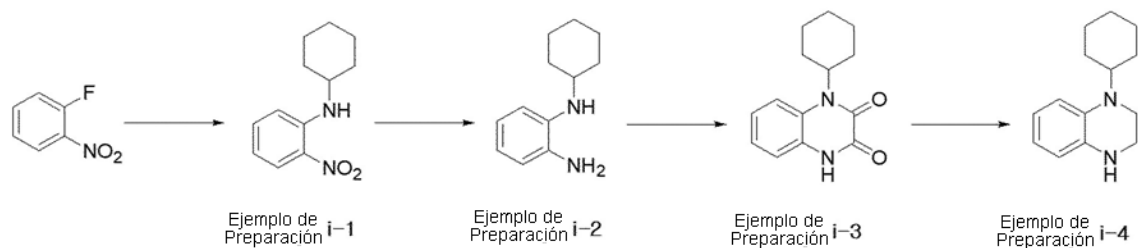
30 **<Ejemplo 103> Síntesis de (4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[3,4-b]pirazina-1(2H)-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona**

El 4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-b]pirazina (300 mg, 0.13 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación h-4 se disolvió en diclorometano (1.0 mL), se agregaron lentamente TEA (36.5 µL, 0.26 mmol) y trifosgeno (23.3 mg, 1.62 mmol) a 0°C y, a continuación, la

solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (36.5 µL, 0.26 mmol) y pirrolidin-3-ol (12.8 µL, 0.16 mmol). Se agregó a la solución de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, sintetizando de esa forma (4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[3,4-b]pirazina-1(2H)-il)(3-hidroxi-1-il)metanona.

Sólido amarillo (rendimiento: 33%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.84 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.77-3.57 (m, 5H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 343.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 57]



<Proceso de Preparación i> Preparación de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina

El 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de Preparación i-1 a i-4 a continuación.

<Ejemplo de Preparación i-1> Preparación de N-ciclohexil-2-nitroanilina

Una solución en la cual se mezclaron 1-fluoro-2-nitrobenceno (1 g, 7.09 mmol) y ciclohexilamina (1.0 mL, 8.50 mmol) se agitó a 110°C durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de que la reacción se terminó al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma N-ciclohexil-2-nitroanilina.

Sólido naranja (rendimiento: 99%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.08 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.48-1.25 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 221.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación i-2> Preparación de N¹-ciclohexilbenceno-1,2-

diamina

El N-ciclohexil-2-nitroanilina (1.6 g, 7.04 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación i-1 se disolvió en EtOAc/MeOH (1:3 = v/v, 20 mL), se agregó Pd/C al 10% (74 mg, 0.70 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó en condiciones de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando así N¹-ciclohexilbenceno-1,2-diamina.

Aceite marrón (rendimiento: 86%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83-6.77 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 191.2 (M+1).

<Ejemplo de Preparación i-3> Preparación de 1-ciclohexilquinoxalin-2,3(1H,4H)-diona

Una solución de reacción en la que la N¹-ciclohexilbenceno-1,2-diamina (1.0 g, 5.26 mmol) obtenida en el Ejemplo de Preparación i-2 se disolvió en oxalato de dietilo (4.3 mL, 31.53 mmol) se agitó a 130°C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y se secó, preparando de esa forma 1-ciclohexilquinoxalin-2,3(1H,4H)-diona.

Sólido gris (rendimiento: 80%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (s, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.58-4.39 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 245.1 (M+1).

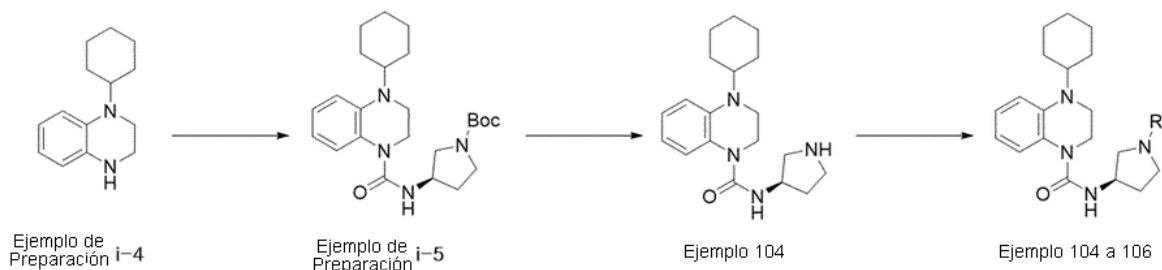
<Ejemplo de Preparación i-4> Preparación de 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

Se agregó lentamente un complejo de borano-THF (1 M) (24 mL, 24.07 mmol) a una solución en la cual el 1-ciclohexilquinoxalina-2,3(1H,4H)-diona (980 mg, 4.01 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación i-3 se disolvió en THF (7.0 mL) a temperatura ambiente, y después se agitó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua para terminar la reacción, y el producto de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

Aceite naranja (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70-6.60 (m, 2H), 6.55-6.47 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.34-3.24 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.76-

1.66 (m, 1H), 1.50-1.31 (m, 4H), 1.22-1.07 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 217.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 58]



5 **<Ejemplo de Preparación i-5> Preparación de (R)-3-(4-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo**

El 1-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación i-4 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora.

10 Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15

Sólido blanco (rendimiento: 85%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.03 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.64-6.56 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.85-3.60 (m, 4H), 3.46-3.30 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.52-1.37 (m, 13H), 1.23-1.12 (m, 1H).

20

<Ejemplo 104> Síntesis de (R)-4-ciclohexil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-(4-ciclohexil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación i-5 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-ciclohexil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

25

Sólido blanco (rendimiento: 67%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.03 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.31 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 1H),

2.82-2.78 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.35 (m, 4H), 1.23-1.12 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 329.3 (M+1).

<Ejemplo 105> Síntesis de (R)-4-ciclohexil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

5 La (R)-4-ciclohexil-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo 104 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 equiv.) y formaldehído (1.1 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄,
10 se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-ciclohexil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

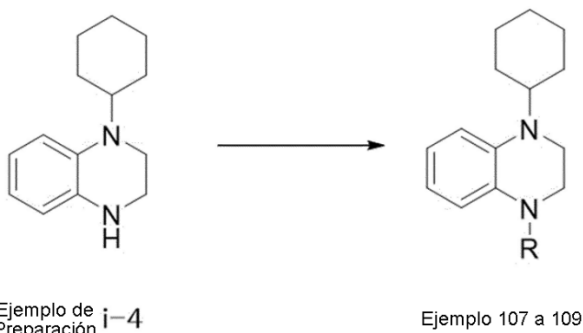
Sólido de color marfil (rendimiento: 43%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 5.48 (d, J= 7.4 Hz, 1H),
15 4.43-4.35 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 5H), 1.90-1.82 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.21-1.14 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 343.3 (M+1).

<Ejemplo 106> Síntesis de (R)-4-ciclohexil-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

20 Se sintetizó (R)-4-ciclohexil-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 105, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 46%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (dd, J= 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.59 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.37-4.30
25 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.28 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.88-1.79 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.54-1.32 (m, 5H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.87 (dd, J= 6.6, 3.9 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 385.4 (M+1).

[Esquema de Reacción 59]



<Ejemplo 107> Síntesis de (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

El (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación i-5, excepto que se utilizó 1-metilpiperazina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Aceite marrón (rendimiento: 81%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 6H), 2.26-2.33 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 343.3 (M+1).

<Ejemplo 108> Síntesis de (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona

El (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación i-5, excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

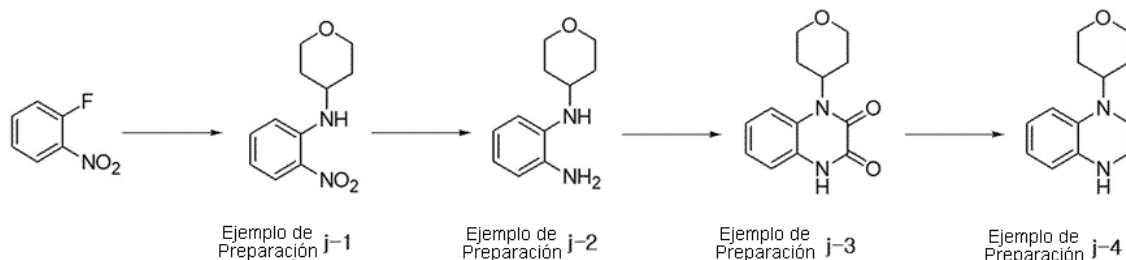
Sólido de color marfil (rendimiento: 54%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91-6.84 (m, 2H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.28-3.25 (m, 4H), 1.88-1.76 (m, 8H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.51-1.33 (m, 4H), 1.21-1.10 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 314.3 (M+1).

<Ejemplo 109> Síntesis de (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona

El (4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación i-5, excepto que se utilizó piperidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Aceite rojo (rendimiento: 80%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94-6.87 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 3H), 3.36 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.27-3.24 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.55-1.36 (m, 10H), 1.21-1.11 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 328.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 60]



<Proceso de Preparación j> Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

El 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de Preparación j-1 a j-4 a continuación.

<Ejemplo de Preparación j-1> Preparación de N-(2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina

Una solución en la que se mezclaron 1-fluoro-2-nitrobenceno (1.0 equiv.) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (1.2 equiv.) se agitó a 110°C durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando así N-(2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina.

Sólido naranja (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ8.25-8.18 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 223.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación j-2> Preparación de N¹-tetrahydro-2H-piran-4-il)benceno-1,2-diamina

El N-(2-nitrofenil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación j-1 se disolvió en EtOAc/MeOH (1:3 = v/v, 20 mL), se agregó Pd al 10 %/C (0.2 equiv.) y se agitó en condiciones de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando así N¹-tetrahydro-2H-piran-4-il)benceno-1,2-diamina.

Sólido marrón (rendimiento: 91%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ6.86-6.80 (m, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 193.2 (M+1).

<Ejemplo de preparación j-3> Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-

il)hidroquinoxalin-2,3-diona

Una solución de reacción en la que la N¹-tetrahydro-2H-piran-4-il)benceno-1,2-diamina (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación j-2 se disolvió en oxalato de dietilo (6.0 equiv.) se agitó a 130°C durante 2 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, la solución de reacción se filtró y se secó, preparando de esa forma 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hidroquinoxalin-2,3-diona.

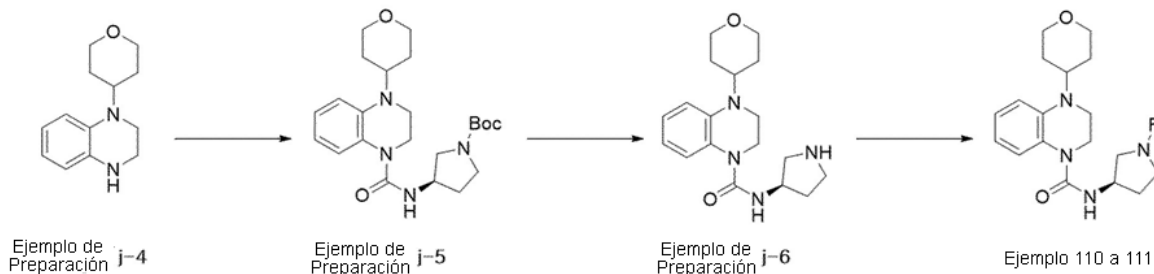
Sólido marrón (rendimiento: 70%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ11.99 (s, 1H), 7.78-7.57 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 3H), 4.31-4.21 (m, 3H), 2.79-2.64 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 247.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación j-4> Preparación de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina

Se agregó lentamente un complejo de borano-THF (1.0 M) (6.0 equiv.) a una solución en la cual el 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hidroquinoxalin-2,3-diona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación j-3 se disolvió en THF a temperatura ambiente y se agitó a 65°C durante 16 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se agregó agua para terminar la reacción y el producto de reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina.

Sólido blanco (rendimiento: 79%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ6.77-6.70 (m, 1H), 6.67-6.46 (m, 3H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.34-3.29 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 219.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 61]



<Ejemplo de Preparación j-5> Preparación de (R)-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en

el Ejemplo de Preparación j-4 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) lentamente a 0°C, y después la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de

5 terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

10 Sólido blanco (rendimiento: 94.3%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.02 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 5.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.45-3.23 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 431.2 (M+1).

15 **<Ejemplo de Preparación j-6> Preparación de (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Un grupo Boc del (R)-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación j-5 se desprotegió con TFA para preparar (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-

20 dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 84.3%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (dd, J= 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 5.44 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H),

25 1.76-1.57 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 331.2 (M+1).

<Ejemplo 110> Síntesis de (R)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

La (R)-N-(pirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación j-6 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.3 equiv.) y formaldehído (1.1 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de

30

diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

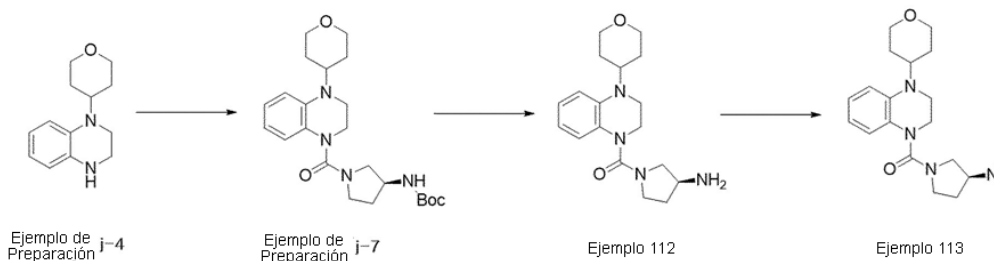
Aceite de color amarillo claro (rendimiento: 82.5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.94-3.77 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 345.2 (M+1).

<Ejemplo 111> Síntesis de (R)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Se sintetizó (R)-N-(1-isobutilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de la misma forma que en el Ejemplo 110, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 86.3%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.51 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 4H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 6H); LC/MS ESI (+): 387.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 62]



20

<Ejemplo de Preparación j-7> Preparación de (S)-(1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó (S)-(1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación j-5, excepto que se utilizó (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina en lugar de (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina.

Sólido de color marfil (rendimiento: 90.2%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.88 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H),

4.15-4.06 (m, 3H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.57-3.29 (m, 6H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.42 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 431.2 (M+1).

<Ejemplo 112> Síntesis de (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona

5 Un grupo Boc del (S)-(1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación j-7 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

10 Aceite amarillo claro (rendimiento: 69.7%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.85 (m, 2H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 5H), 3.41-3.26 (m, 3H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 331.2 (M+1).

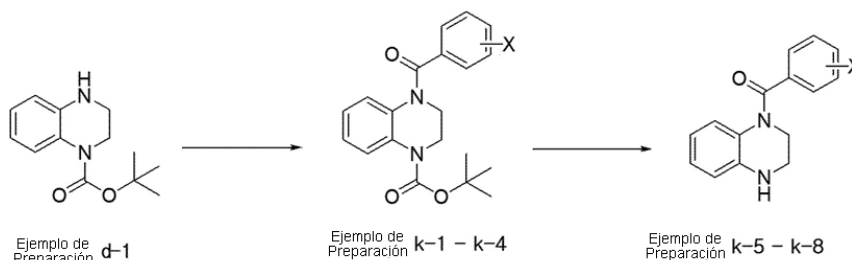
15 **<Ejemplo 113> Síntesis de (S)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona**

20 El (S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona (95.0 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo 112 se disolvió en diclorometano (3.0 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (182.8 mg, 0.86 mmol) y formaldehído (69.1 μL , 0.86 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (S)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona.

25 Aceite amarillo claro (rendimiento: 16.5%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94-6.83 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, 5H), 3.15 (dd, $J = 10.7, 8.9$ Hz, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 359.3 (M+1).

30

[Esquema de Reacción 63]



5 **<Proceso de Preparación k> Preparación de (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona o (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona sustituido con halógeno**

El (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona o (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona sustituido con halógeno de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de preparación k-1 a k-8 a continuación.

10 **<Ejemplo de Preparación k-1> Preparación de 4-benzoil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

El 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (473 mg, 2.02 mmol) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-1 se disolvió en THF (20 mL), se agregó cloruro de benzoilo (117 µL, 1.01 mmol) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se terminó al agregar agua a la solución de reacción y la solución resultante se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-benzoil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.

20 Aceite amarillo (rendimiento: 100%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.83 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación k-2> Preparación de 4-(2-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

25 El 4-(2-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de preparación k-1, excepto que se utilizó cloruro de 2-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de benzoilo.

Aceite incoloro (rendimiento: 84%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.82 (m, 1H),

7.51-7.45 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 1H), 6.85-6.40 (m, 2H), 4.12-3.95 (m, 4H), 1.57 (s, 9H).

<Ejemplo de preparación k-3> Preparación de 4-(3-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5 El 4-(3-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de preparación k-1, excepto que se utilizó cloruro de 3-fluorobenzoil en lugar de cloruro de benzoil.

Aceite incoloro (rendimiento: 72%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.93-7.83 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.65-10 6.55 (m, 1H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación k-4> Preparación de 4-(4-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El 4-(4-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación k-1, excepto que se utilizó cloruro de 4-15 fluorobenzoil en lugar de cloruro de benzoil.

Aceite incoloro (rendimiento: 93%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.95-7.85 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 2H), 1.57 (s, 9H).

<Ejemplo de Preparación k-5> Preparación de (3,4-dihidroquinoxalin-20 1(2H)-il)(fenil)metanona

Un grupo Boc del 4-benzoil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-1 se desprotegió con TFA para preparar (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona.

Aceite amarillo claro (rendimiento: 92%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.49-7.35 (m, 25 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 2H), 6.40-6.34 (m, 1H), 4.07 (brs, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 239.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación k-6> Preparación de (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(2-fluorofenil)metanona

Un grupo Boc del 4-(2-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-30 butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-2 se desprotegió con TFA para preparar (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(2-fluorofenil)metanona.

Sólido blanco (rendimiento: 87%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.52-7.46 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 7.05-6.75 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.42-6.17 (m, 1H), 4.50-3.87 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 3H); LC/MS ESI (+): 257.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación k-7> Preparación de (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-fluorofenil)metanona

Un grupo Boc del 4-(3-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-3 se desprotegió con TFA para preparar (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-fluorofenil)metanona.

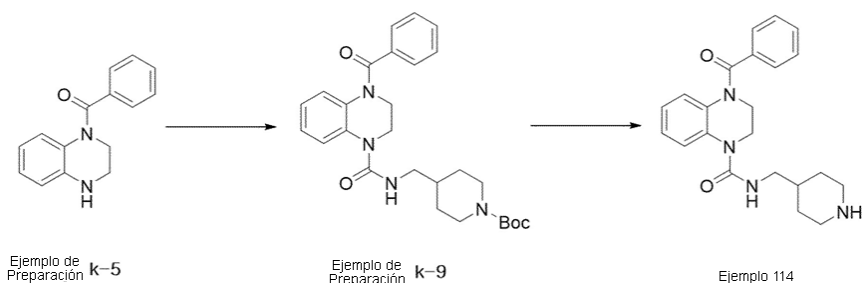
Sólido blanco (rendimiento: 87%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.30-7.27 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.68-6.45 (m, 2H), 6.44-6.30 (m, 1H), 4.12 (brs, 1H), 3.97 (t, *J*= 4.9 Hz, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 257.1 (M+1).

<Ejemplo de Preparación k-8> Preparación de (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-fluorofenil)metanona

Un grupo Boc del 4-(4-fluorobenzoil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación k-4 se desprotegió con TFA para preparar (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-fluorofenil)metanona.

Sólido blanco (rendimiento: 93%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.48-7.44 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.65-6.45 (m, 2H), 6.38-6.34 (m, 1H), 4.14 (brs, 1H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.56 (t, *J*= 4.9 Hz, 2H); LC/MS ESI (+): 257.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 64]



<Ejemplo de Preparación k-9> Preparación de 4-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(fenil)metanona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación k-5 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y 1-Boc-4-(aminometil)piperidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-

hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

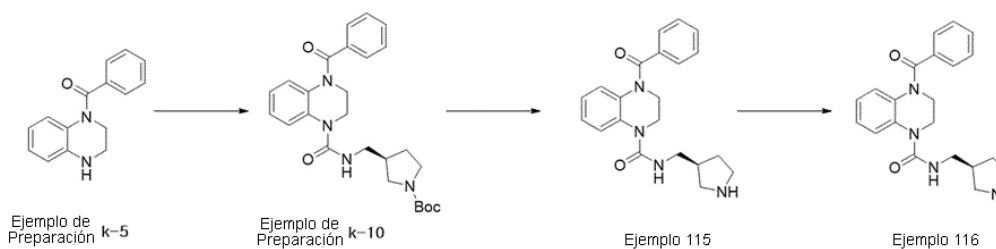
Sólido blanco (rendimiento: 90%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.43-7.40 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 5.33-5.31 (m, 1H), 4.22-4.04 (m, 4H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.22-1.14 (m, 2H).

<Ejemplo 114> Síntesis de 4-benzoil-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-9 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-benzoil-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 67%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.55-7.53 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 379.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 65]



<Ejemplo de Preparación k-10> Preparación de (R)-3-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (R)-3-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación k-9, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de 1-Boc-4-(aminometil)piperidina.

Sólido blanco (rendimiento: 94%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.42-7.38 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 5.39-5.27 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.59-3.18 (m, 5H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

<Ejemplo 115> Síntesis de (S)-4-benzoil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-

dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-benzoil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-10 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-benzoil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

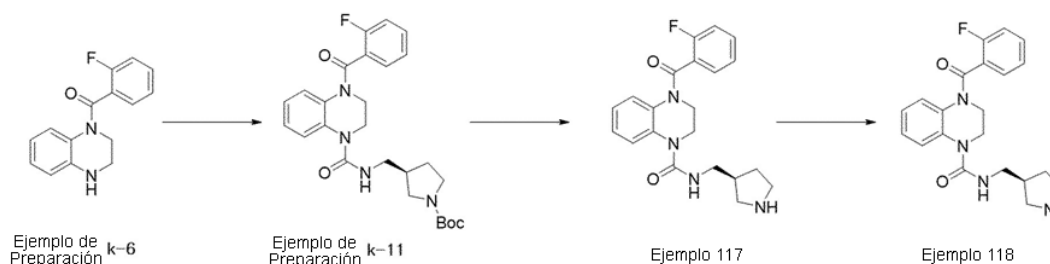
Sólido blanco (rendimiento: 92%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.56 (dd, *J*= 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.91-2.85 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 365.2 (M+1).

<Ejemplo 116> Síntesis de (R)-4-benzoil-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (S)-4-benzoil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1,0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 115 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-benzoil-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 82%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.52 (dd, *J*= 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.68 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.26 (d, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 379.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 66]



<Ejemplo de Preparación k-11> Preparación de (R)-3-((4-(2-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

La (3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-il)(2-fluorofenil)metanona (1.0 equiv.) obtenida en el Ejemplo de Preparación k-6 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2,0 equiv.) y (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-((4-(2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 97%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.65-7.55 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.95-6.75 (m, 3H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.55-3.40 (m, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

<Ejemplo 117> Síntesis de (S)-4-(2-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(2-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-11 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(2-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 71%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.54-7.43 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.09-6.91 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 2H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

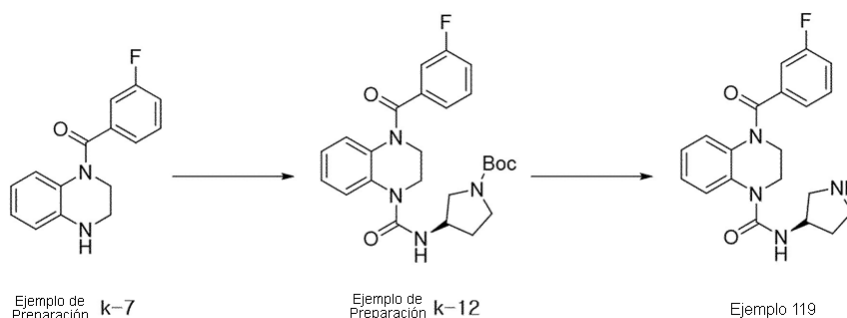
<Ejemplo 118> Síntesis de (R)-4-(2-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (S)-4-(2-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 117 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se

purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(2-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 76%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.52-7.42 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.09-6.91 (m, 1H), 6.90-6.50 (m, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.25 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 397.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 67]



10 <Ejemplo de Preparación k-12> Preparación de (R)-3-(4-(3-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-il(3-fluorofenil)metanona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación k-7 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-(4-(3-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 96%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.58 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.73 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

25 <Ejemplo 119> Síntesis de (R)-4-(3-fluorobenzoyl)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

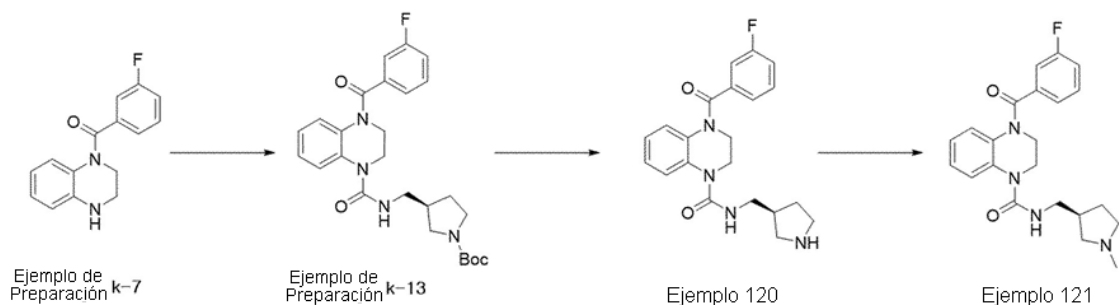
Un grupo Boc del (R)-3-(4-(3-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-12 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(3-fluorobenzoyl)-N-(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

5 Sólido blanco (rendimiento: 67%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.63-7.61 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 369.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 68]



<Ejemplo de Preparación k-13> Preparación de (R)-3-((4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-fluorofenil)metanona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación k-7 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-((4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 97%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.40 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 4H), 6.96-6.80 (m, 2H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

<Ejemplo 120> Síntesis de (S)-4-(3-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-13 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(3-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 82%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 4H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.72 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.56-

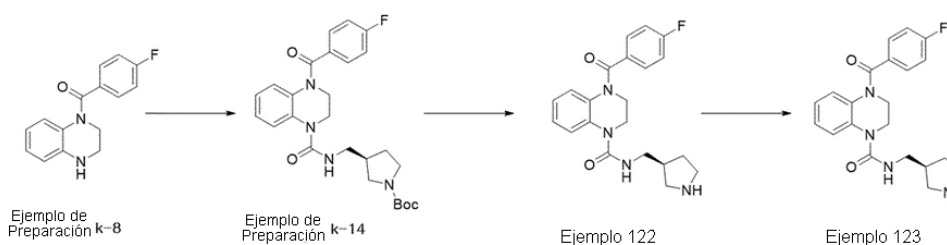
2.46 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

<Ejemplo 121> Síntesis de (R)-4-(3-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (S)-4-(3-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 120 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(3-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 76%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54-7.51 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 397.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 69]



<Ejemplo de Preparación k-14> Preparación de (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-fluorofenil)metanona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación k-8 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice usando una mezcla de n-

hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 53%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.45-7.40 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

<Ejemplo 122> Síntesis de (S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación k-14 se desprotegió con TFA para sintetizar (S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

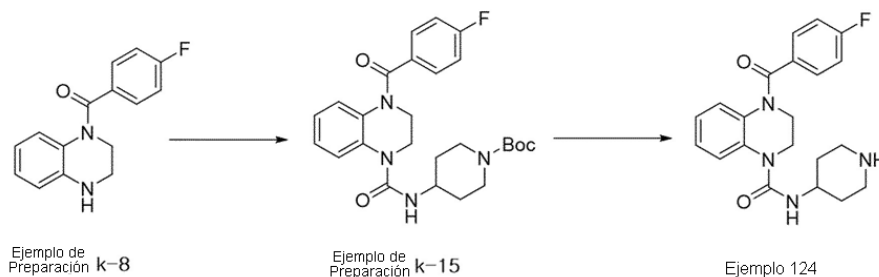
Sólido blanco (rendimiento: 96%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.56-7.53 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

<Ejemplo 123> Síntesis de (R)-4-(4-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El (S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 122 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(4-fluorobenzoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido blanco (rendimiento: 82%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.53 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H); LC/MS ESI (+): 397.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 70]



<Ejemplo de Preparación k-15> Preparación de 4-(4-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 El (3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-fluorofenil)metanona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación k-8 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron lentamente TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y 1-Boc-4-aminopiperidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la
10 reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se lavó una capa orgánica con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 4-(4-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

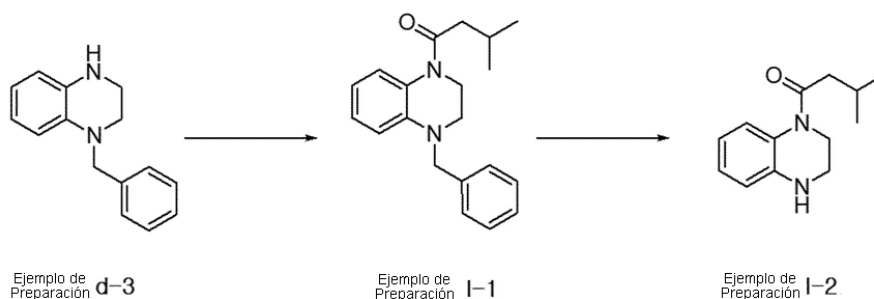
15 Sólido blanco (rendimiento: 96%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ7.44-7.38 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 7H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.29 (m, 2H).

<Ejemplo 124> Síntesis de 4-(4-(4-fluorobenzoyl)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

20 Un grupo Boc del 4-(4-(4-fluorobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación k-15 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-(4-fluorobenzoyl)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

25 Sólido blanco (rendimiento: 87%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ7.55 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H); LC/MS ESI (+): 383.3 (M+1).

[Esquema de Reacción 71]



<Proceso de Preparación I> Preparación de 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona

5 El 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de Preparación I-1 a I-2 a continuación.

<Ejemplo de Preparación I-1> Preparación de 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona

10 El 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-3 se disolvió en THF (0.3 M), se agregaron lentamente cloruro de isovalerilo (1.5 equiv.) y trietilamina (2.0 equiv.) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 1.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona.

20 Aceite incoloro (rendimiento: 100%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.02 (m, 4H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.89 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 2.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 0.89 (s, 6H); LC/MS ESI (+): 309.3 (M+1).

<Ejemplo de Preparación I-2> Preparación de 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona

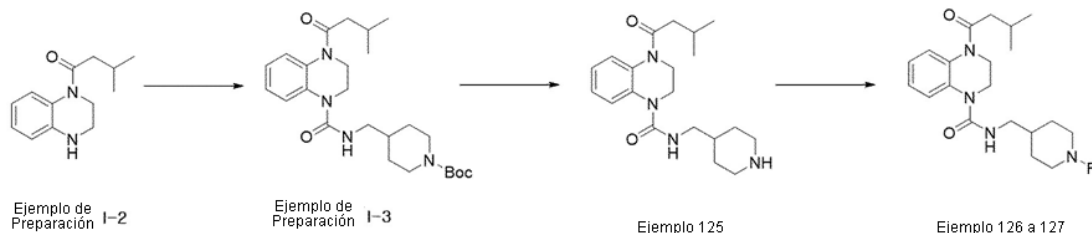
25 El 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación I-1 se disolvió en MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.4 M), se agregó Pd al 10 %/C (0.5 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó en condiciones de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó a través de cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de

esa forma 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona.

Sólido amarillo (rendimiento: 92.5%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.21-6.88 (m, 2H), 6.68-6.53 (m, 2H), 4.78 (brs, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.42 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 0.89 (s, 6H); LC/MS ESI (+): 219.1 (M+1).

5

[Esquema de Reacción 72]



<Ejemplo de Preparación I-3> Preparación de 4-((4-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

10

El 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3-metilbutan-1-ona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación I-2 se disolvió en diclorometano (0.3 M), TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) se agregaron lentamente a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y 1-Boc-4-(aminometil)piperidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de

15 terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando así 4-((4-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

20

Sólido blanco (rendimiento: 93%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62-7.46 (m, 1H), 7.46-7.18 (m, 2H), 7.17-7.05 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.92 (dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.76 (dd, $J=6.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69 (brs, 2H), 2.42 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.13-0.97 (m, 2H), 0.93-0.69 (d, $J=6.2$ Hz, 6H).

25

<Ejemplo 125> Síntesis de 4-(3-metilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-3 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-(3-metilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido de color marfil (rendimiento: 95%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47-7.19 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.21-1.05 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 359.0 (M+1).

<Ejemplo 126> Síntesis de 4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El 4-(3-metilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo 125 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma 4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

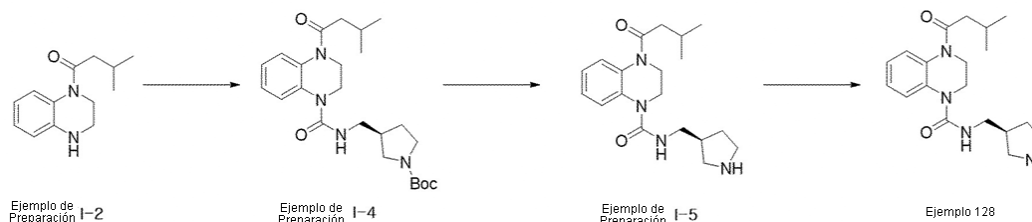
Sólido blanco (rendimiento: 29%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.19 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 373.3 (M+1).

<Ejemplo 127> Síntesis de N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-4-(3-metilbutanoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

El N-((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-4-(3-metilbutanoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida se sintetizó de la misma forma que en el Ejemplo 126, excepto que se utilizó isobutiraldehído en lugar de formaldehído.

Sólido blanco (rendimiento: 86%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.18 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 415.1 (M+1).

[Esquema de Reacción 73]



<Ejemplo de Preparación I-4> Preparación de (R)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de terc-butilo

5 Se preparó (R)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de preparación I-3, excepto que se utilizó (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina en lugar de 1-Boc-4-(aminometil)piperidina.

Sólido blanco (rendimiento: 90%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.19 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 3.92 (dd, J= 6.5, 1.8 Hz, 2H), 3.76 (dd, J= 6.5, 6.5 Hz, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.43 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.82 (brs, 6H).

<Ejemplo de Preparación I-5> Preparación de (S)-4-(3-metilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

15 Un grupo Boc del (R)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación I-4 se desprotegió con TFA para preparar (S)-4-(3-metilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido de color marfil (rendimiento: 81%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 1H), 3.93 (dd, J= 6.7, 6.7 Hz, 2H), 3.78 (dd, J= 6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 0.84 (d, J= 6.4 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 344.9 (M+1).

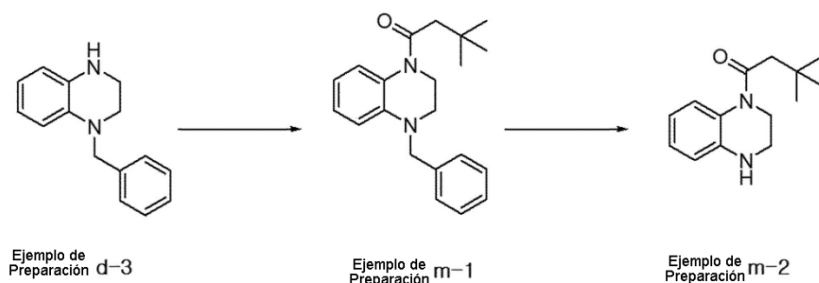
<Ejemplo 128> Síntesis de (R)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

25 El (S)-4-(3-metilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación 1-5 se disolvió en diclorometano (0.3 M), se agregaron triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 equiv.) y formaldehído (2.0 equiv.) y, a continuación, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de

terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de diclorometano/metanol, sintetizando de esa forma (R)-4-(3-metilbutanoil)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

Sólido de color marfil (rendimiento: 48%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J=$ 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.20 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.19 (d, $J=$ 7.1 Hz, 2H), 2.69 (dd, $J=$ 9.7, 7.8 Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 0.84 (d, $J=$ 6.5 Hz, 6H); LC/MS ESI (+): 359.2 (M+1).

[Esquema de Reacción 74]



<Proceso de Preparación m> Preparación de 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

El 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona de conformidad con la presente invención se sintetizó a través de los Ejemplos de preparación m-1 a m-2 que se indican a continuación.

<Ejemplo de Preparación m-1> Preparación de 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

El 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación d-3 se disolvió en THF (0.4 M), se agregaron lentamente cloruro de 3,3-dimetilbutirilo (1.5 equiv.) y trietilamina (2.0 equiv.) a 0°C y se agitó durante 1.5 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona.

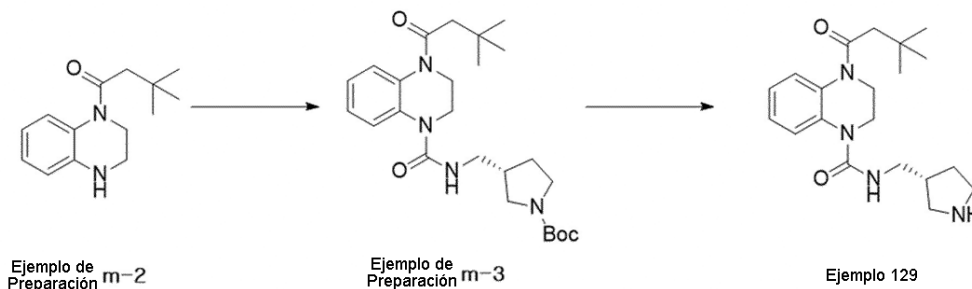
Aceite amarillo (rendimiento: 100%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.39-7.30 (m, 2H), 7.29-7.04 (m, 4H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.68 (d, $J=$ 8.22 Hz, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.89 (t, $J=$ 5.48 Hz, 2H), 3.49 (t, $J=$ 5.28 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 0.96 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 323.3 (M+1).

<Ejemplo de Preparación m-2> Preparación de 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona

El 1-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación m-1 se disolvió en MeOH/THF (v/v = 2: 1, 0.4 M), se agregó Pd al 10%/C (0.5 equiv.) y la solución resultante se agitó bajo una condición de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona.

Sólido amarillo (rendimiento: 80.1%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.26-6.89 (m, 2H), 6.66-6.52 (m, 2H), 4.78 (brs, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 0.96 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 233.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 75]



<Ejemplo de Preparación m-3> Preparación de (S)-3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El 1-(3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)-3,3-dimetilbutan-1-ona (1.0 equiv.) obtenido en el Ejemplo de Preparación m-2 se disolvió en diclorometano (0.3 M), TEA (3.0 equiv.) y trifosgeno (0.6 equiv.) se agregaron lentamente a 0°C y, a continuación, la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregaron TEA (2.0 equiv.) y (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina (1.2 equiv.) a la solución de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de terminar la reacción al agregar agua, la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Una capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/acetato de etilo, preparando de esa forma (S)-3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Sólido blanco (rendimiento: 88%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, J = 8.1 Hz,

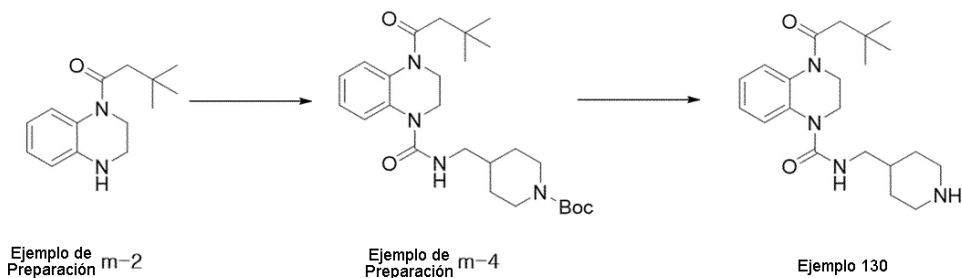
1H), 7.49-7.19 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.28-3.11 (m, 3H), 3.01 (dd, $J=10.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (s, 9H).

5 **<Ejemplo 129> Síntesis de (R)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida**

Un grupo Boc del (R)-3-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de Preparación m-3 se desprotegió con TFA para sintetizar (R)-4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

10 Sólido de color marfil (rendimiento: 67%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.70 (dd, $J=11.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.50-2.34 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 0.91 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 359.0 (M+1).

[Esquema de Reacción 76]



15

<Ejemplo de Preparación m-4> Preparación de 4-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 El 4-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se preparó de la misma forma que en el Ejemplo de Preparación m-3, excepto que se utilizó 1-Boc-4-(aminometil)piperidina en lugar de (R)-1-Boc-3-(aminometil)pirrolidina.

25 Sólido blanco (rendimiento: 93%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.50-7.17 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.08 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.69 (brs, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.89 (s, 9H).

<Ejemplo 130> Síntesis de 4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

Un grupo Boc del 4-((4-(3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina-1-carboxamido)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de preparación m-4 se desprotegió con TFA para sintetizar 4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida.

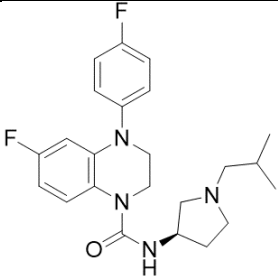
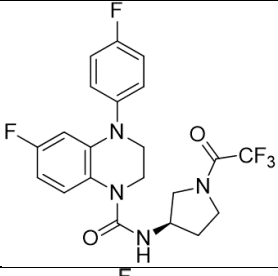
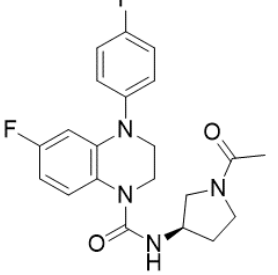
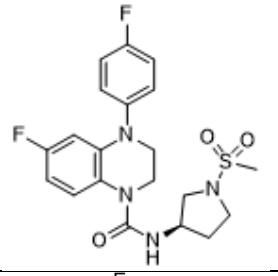
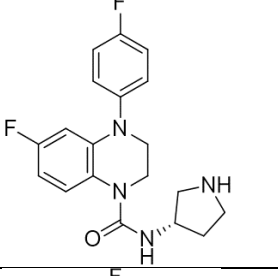
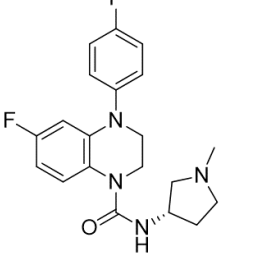
- 5 Sólido blanco (rendimiento: 46%); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.20 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.84-1.63 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 2H), 0.90 (s, 9H); LC/MS ESI (+): 373.1 (M+1).

- 10 Los compuestos de la presente invención preparados a través de Ejemplos se resumen en el Cuadro 1 a continuación. El término "compuesto" utilizado a través de la especificación puede referirse al término "Ejemplo". Por ejemplo, Ejemplo 1 puede referirse al Compuesto 1.

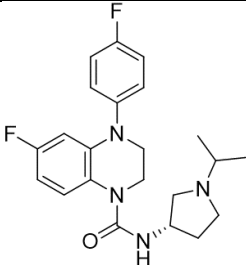
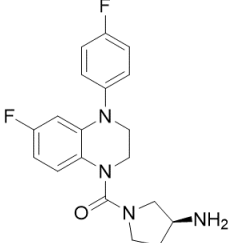
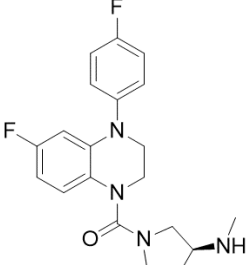
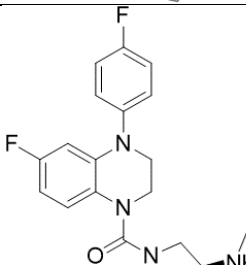
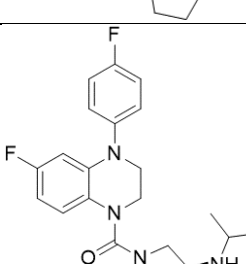
CUADRO 1

No.	Estructura	Nombre de IUPAC
1		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
2		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
3		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

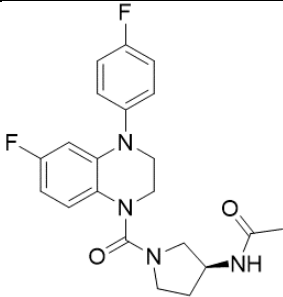
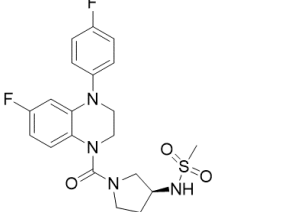
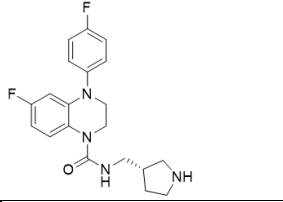
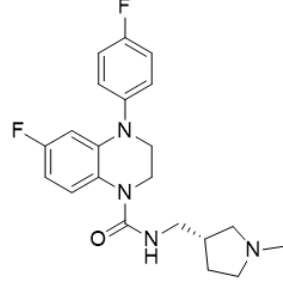
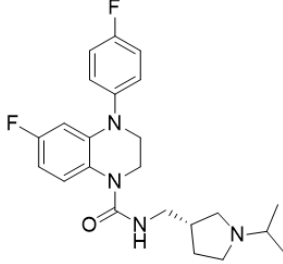
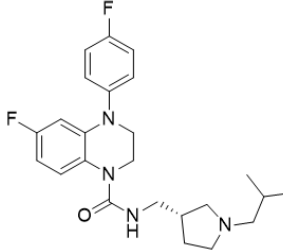
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

4		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-isobutylpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
5		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-(2,2,2-trifluoroacetil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
6		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-acetilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
7		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
8		(<i>S</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
9		(<i>S</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

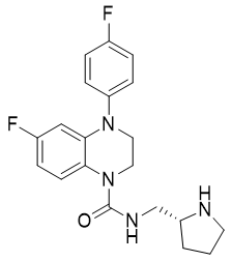
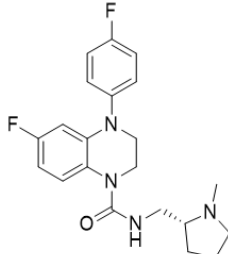
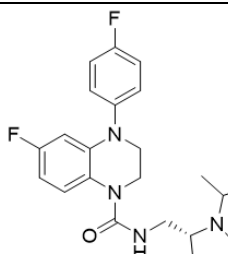
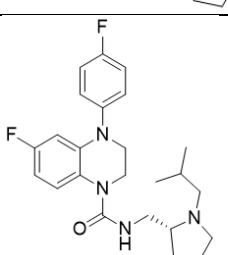
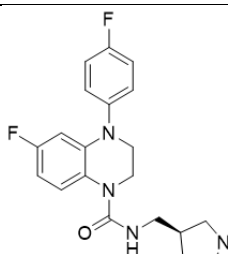
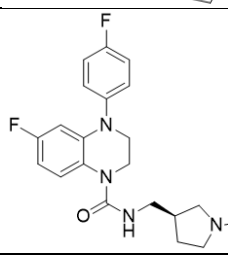
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

10		(S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-carboxamida
11		(S)-(3-aminopirrolidin-1-il)(6-fluoro-4-(4-fluorofenil))-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
12		(S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil))-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona
13		(S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil))-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)metanona
14		(S)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil))-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il)metanona

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

15		(<i>S</i>)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)acetamida
16		(<i>S</i>)-N-(1-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina-1-carbonil)pirrolidin-3-il)metanosulfonamida
17		(<i>S</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
18		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
19		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
20		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

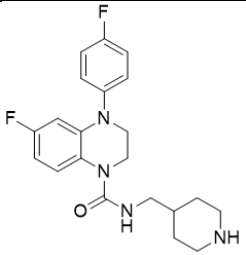
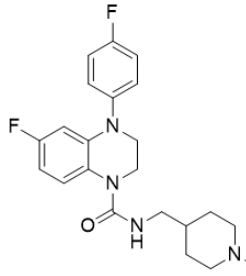
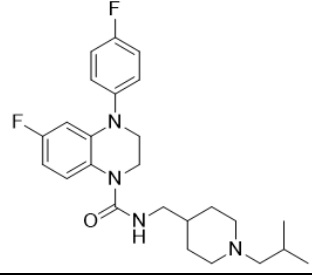
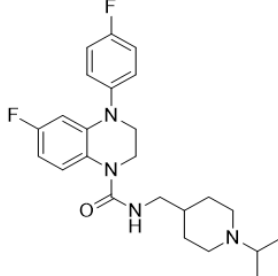
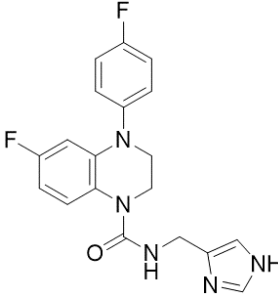
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

21		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
22		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
23		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
24		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutilpirrolidin-2-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
25		(<i>S</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
26		(<i>S</i>)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

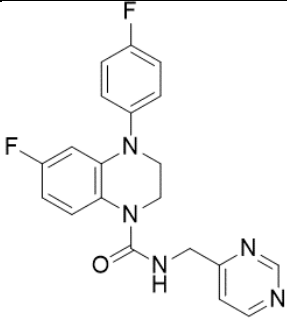
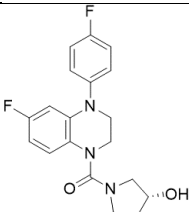
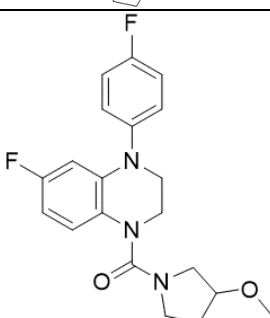
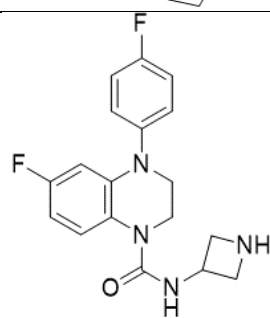
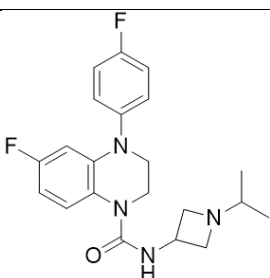
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

27		(S)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutylpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
28		N-(ciclopropilmetil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
29		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
30		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
31		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
32		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-N-(1-isobutylpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

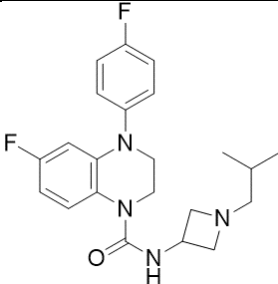
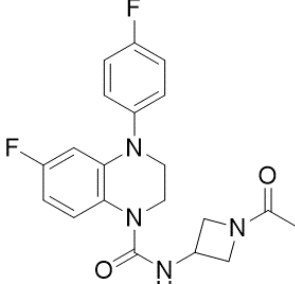
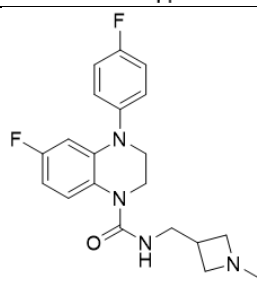
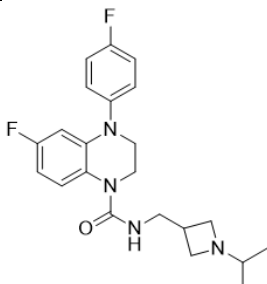
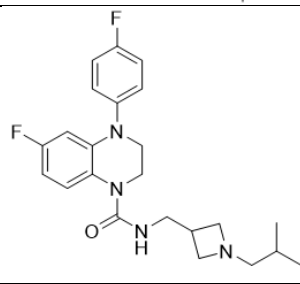
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

33		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
34		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(metilpiperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
35		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutylpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
36		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropil piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
37		<i>N</i> -((1H-imidazol-4-)metil)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

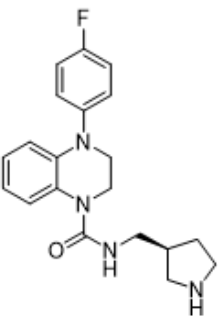
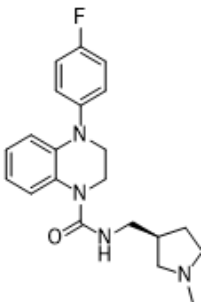
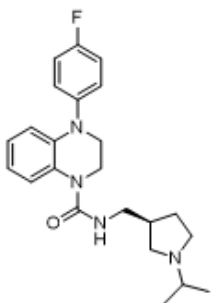
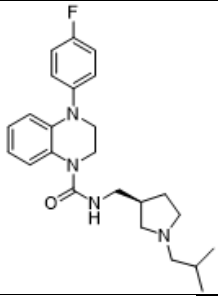
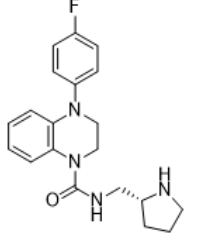
38		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirazin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
39		(<i>R</i>)-(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
40		(6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona
41		<i>N</i> -(azetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
42		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-isopropilazetidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

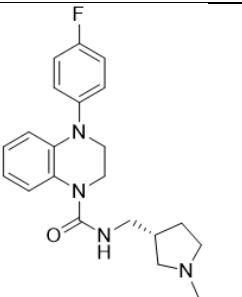
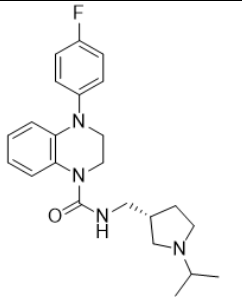
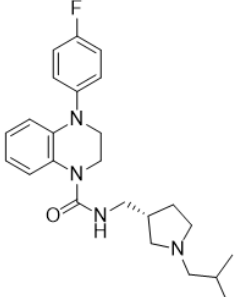
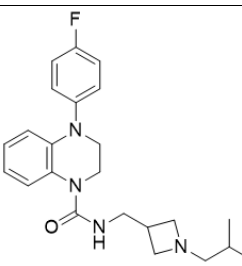
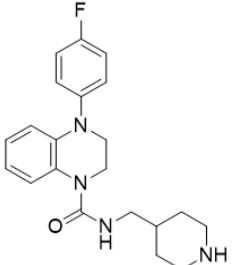
43		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(1-isobutilazetidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
44		<i>N</i> -(1-acetilazetidin-3-il)-6-fluoro-4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
45		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-metilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
46		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
47		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutilazetidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

48		6-fluoro-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
49		(<i>S</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
50		4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
51		(<i>S</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
52		4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

53		(<i>S</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
54		(<i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
55		(<i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
56		(<i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
57		(<i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

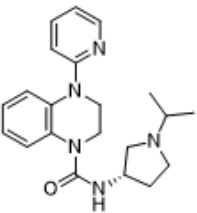
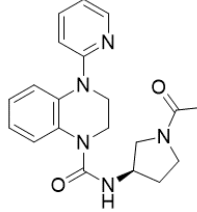
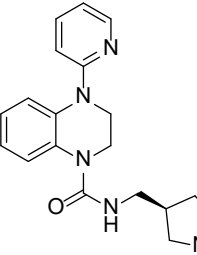
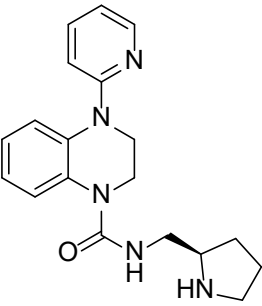
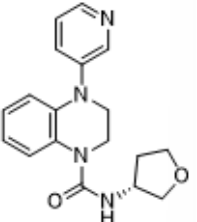
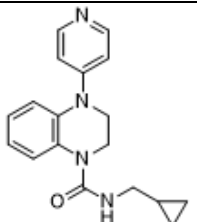
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

58		(S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
59		(S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isopropilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
60		(S)-4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
61		4-(4-fluorofenil)-N-((1-isobutilazetidín-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
62		4-(4-fluorofenil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

63		4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isopropilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
64		4-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
65		(<i>R</i>)-6-fluoro-4-fenil- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
66		(4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona
67		4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il(pirrolidin-1-il)metanona
68		(4-(2-clorofenil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

69		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
70		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-acetilpirrolidin-3-il)-4-(piridin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
71		(<i>S</i>)-4-(piridin-2-il)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
72		(<i>R</i>)-4-(piridin-2-il)- <i>N</i> -(pirrolidin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
73		(<i>R</i>)-4-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
74		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(piridin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

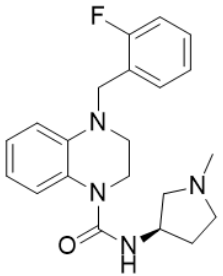
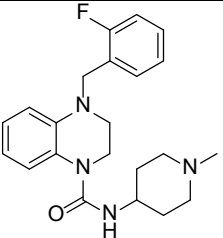
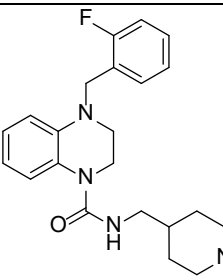
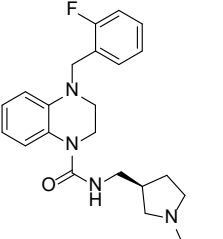
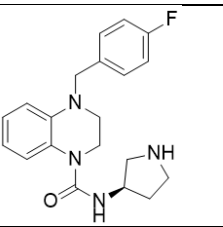
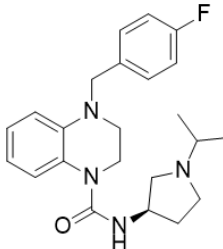
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

75		(<i>R</i>)-4-(5-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
76		(<i>R</i>)-4-(5-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)metil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
77		4-(5-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)metil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
78		(<i>S</i>)-4-(5-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(3-aminopirrolidin-1-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-metanona
79		(<i>S</i>)-4-(4-cianofenil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)metil-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
80		(<i>S</i>)-4-(pirazin-2-il)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

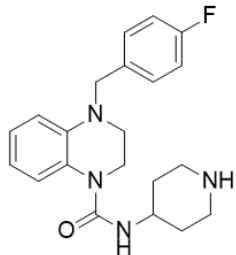
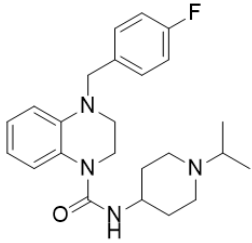
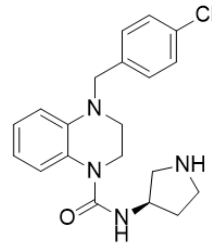
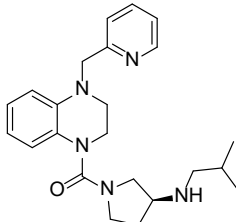
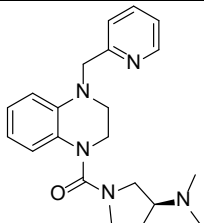
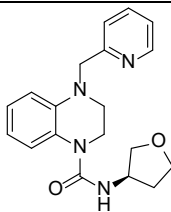
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

81		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
82		<i>N</i> -(1-isobutilpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
83		<i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-4-(pirazin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
84		(<i>R</i>)-4-bencil- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
85		(<i>S</i>)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
86		(<i>S</i>)-(4-bencil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)metanona

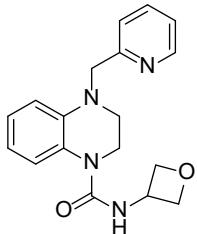
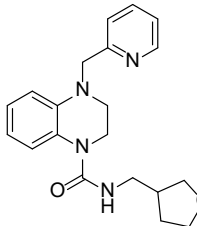
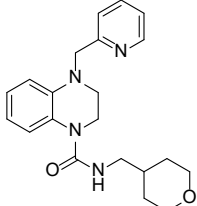
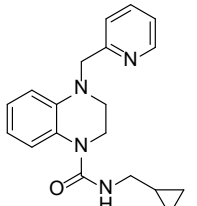
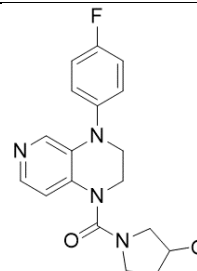
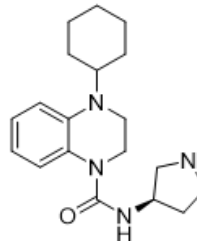
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

87		(<i>R</i>)-4-(2-fluorobencil)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
88		4-(2-fluorobencil)- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
89		4-(2-fluorobencil)- <i>N</i> -((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
90		(<i>R</i>)-4-(2-fluorobencil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
91		(<i>R</i>)-4-(4-fluorobencil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
92		(<i>R</i>)-4-(4-fluorobencil)- <i>N</i> -(1-isopropilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

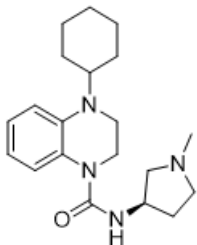
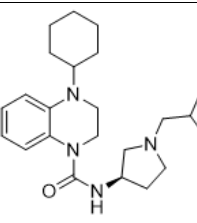
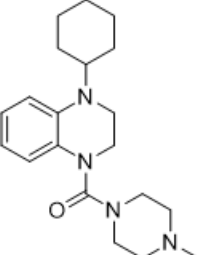
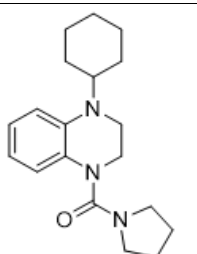
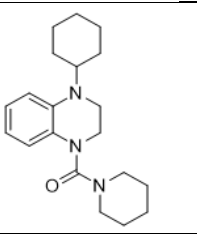
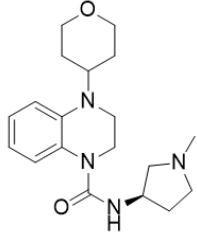
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

93		4-(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
94		4-(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -(1-isopropilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
95		(<i>R</i>)-4-(4-clorobenzil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
96		(<i>S</i>)-3-(isobutilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
97		(<i>S</i>)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
98		(<i>R</i>)-4-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida;

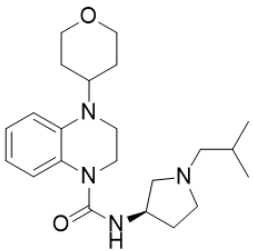
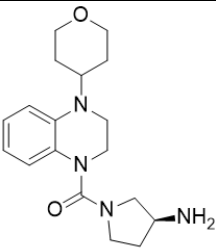
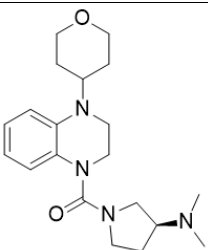
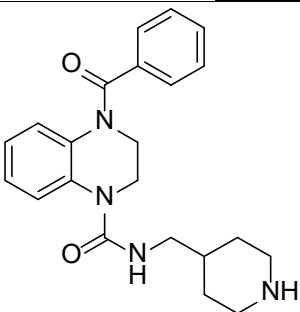
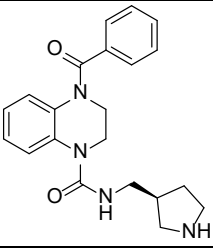
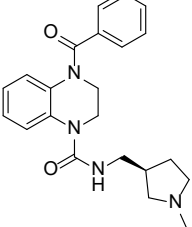
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

99		<i>N</i> -(oxetan-3-il)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
100		4-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -((tetrahidrofuran-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
101		4-(piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
102		<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
103		(4-(4-fluorofenil)-3,4-dihidropirido[3,4-b]pirazin-1(2H)-il)(3-hidroxipirrolidin-1-il)metanona
104		(<i>R</i>)-4-ciclohexil- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

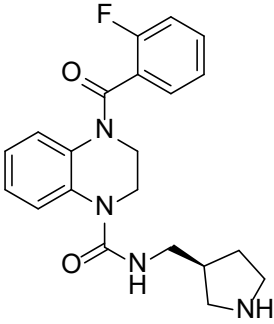
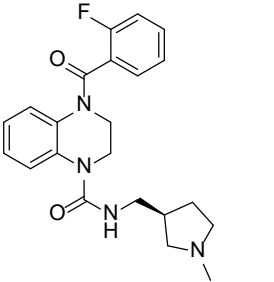
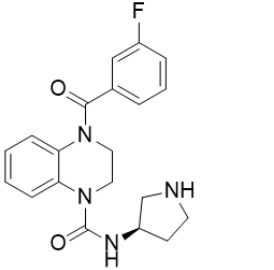
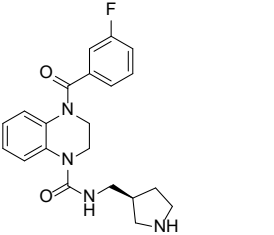
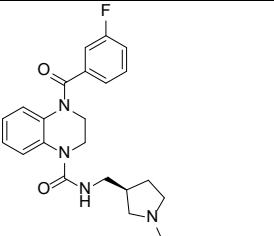
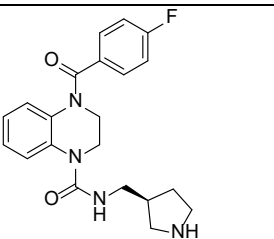
DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

105		(<i>R</i>)-4-ciclohexil- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
106		(<i>R</i>)-4-ciclohexil- <i>N</i> -(1-isobutilpirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
107		(4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona
108		(4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(pirrolidin-1-il)metanona
109		(4-ciclohexil-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)(piperidin-1-il)metanona
110		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-metilpirrolidin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

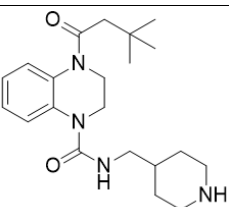
111		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-isobutylpirrolidin-3-il)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
112		(<i>S</i>)-(3-aminopirrolidin-1-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
113		(<i>S</i>)-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il)metanona
114		4-benzoil- <i>N</i> -(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
115		(<i>S</i>)-4-benzoil- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
116		(<i>R</i>)-4-benzoil- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

117		(<i>S</i>)-4-(2-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
118		(<i>R</i>)-4-(2-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
119		(<i>R</i>)-4-(3-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
120		(<i>S</i>)-4-(3-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
121		(<i>R</i>)-4-(3-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
122		(<i>S</i>)-4-(4-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

123		(<i>R</i>)-4-(4-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
124		4-(4-fluorobenzoyl)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
125		4-(3-metilbutanoil)- <i>N</i> -(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
126		4-(3-metilbutanoil)- <i>N</i> -((1-metilpiperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
127		<i>N</i> -((1-isobutilpiperidin-4-il)metil)-4-(3-metilbutanoil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
128		(<i>R</i>)-4-(3-metilbutanoil)- <i>N</i> -((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
129		(<i>R</i>)-4-(3,3-dimetilbutanoil)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida

130		4-(3,3-dimetilbutanoil)-N-(piperidin-4-ilmetil)-3,4-dihidroquinoxalina-1(2H)-carboxamida
-----	---	--

Ejemplo Experimental 2. Evaluación de actividad inhibidora de la polimerización de actina *in vitro*

La polimerización de actina, la cual es el proceso de formación de un filamento de actina a partir de monómeros de actina, está involucrada en la regulación del movimiento celular, pero también puede promover la expresión de α -SMA excesiva e inducir la activación de miofibroblastos, causando fibrosis del tejido pulmonar. Por consiguiente, con el fin de confirmar la función de regulación de polimerización de actina de los compuestos de la presente invención, se realizó una prueba de polimerización de actina *in vitro*. Como un ejemplo representativo, se midieron las actividades inhibidoras de la polimerización de actina de los compuestos 32 y 42.

Específicamente, una solución de actina globular (G-actina) con pireno se diluyó con un tampón de actina general (5 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.2 mM CaCl_2) y se incubó a 4°C durante 1 hora para producir monómeros de actina globulares. Posteriormente, se recolectó 80% de un sobrenadante al realizar centrifugación a $20,000 \times g$ y 4°C durante 3 horas, y se prepararon 0.1 mg/mL de monómeros de G-actina. Se agregaron un complejo Arp2/3, una proteína de dominio VCA y compuestos 32 y 42 junto con los monómeros de G-actina a un tampón de polimerización de actina y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se midió el aumento de fluorescencia durante la reacción de los monómeros de G-actina a un polímero de actina fibroso a 360 nm (excitación)/407 nm (emisión) utilizando un lector de microplacas. El grado de polimerización de actina se expresó como área bajo la curva (AUC).

Como un resultado, como se muestra en la Figura 1A, se confirmó que la actividad de polimerización de actina en el grupo experimental tratado con el compuesto de la presente invención se redujo en comparación con un grupo de control no tratado, y las unidades de fluorescencia relativas (RFU), las cuales reflejan la tasa de polimerización de actina a lo largo del tiempo, también fueron menores en el grupo experimental tratado con el compuesto de la presente invención en comparación con el grupo de control (Figura 1B). Este resultado muestra que el compuesto de conformidad con la presente invención inhibe de manera efectiva la reacción de polimerización de actina.

Ejemplo Experimental 3. Evaluación del efecto del compuesto de

conformidad con la presente invención en la inhibición de la formación de F-actina y α -SMA en células

Se sabe que cuando el proceso de fibrosis pulmonar resulta en cambios estructurales en las células, el nivel de F-actina aumenta. Por lo tanto, para confirmar la eficacia terapéutica de los compuestos de la presente invención para enfermedades relacionadas con la fibrosis pulmonar, los cambios estructurales de las células después del tratamiento de MRC5 inducido por fibrosis con los compuestos de la presente invención se midieron por el grado de inhibición de la formación de F-actina y α -SMA.

Específicamente, las células MRC5 se trataron con el Compuesto 32 (10 μ M) o el Compuesto 42 (10 μ M) de conformidad con la presente invención, CK-666 (inhibidor de polimerización de actina, 10 μ M), nintedanib (1 μ M) o DMSO, que se había disuelto en un medio que contenía suero bovino fetal (FBS) al 0.5%, y 2 horas después, las células se trataron con TGF- β 1 (5 ng/mL) para causar fibrosis. Debido a la fuerte citotoxicidad del fármaco nintedanib, todas las células mueren cuando se tratan con nintedanib en la misma concentración (10 μ M) que la del compuesto de la presente invención, por lo que es imposible realizar un experimento comparativo. Por lo tanto, el efecto se confirmó al tratar las células con 1 μ M de nintedanib. 70 horas después, las células se fijaron con una solución de paraformaldehído al 2% durante 10 minutos, se trataron con una solución de Triton X-100 al 0.1% durante 10 minutos para proporcionar permeabilidad a la membrana celular y se trataron con una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 1% para evitar la unión no específica. La inmunotinción fue capaz de confirmar un aumento o disminución de F-actina por los compuestos de la presente invención utilizando anti-GAPDH (BIO-RAD) como un anticuerpo primario, Alexa Fluor™ Plus 488 para el etiquetado de GAPDH como un anticuerpo secundario y rodamina faloidina (citoesqueleto) para teñir el citoesqueleto de actina, en particular, F-actina. Las imágenes de F-actina de alta resolución adquiridas con un microscopio confocal STELLARIS 5 (Leica) se representaron de manera cuantitativa mediante la estandarización de la F-actina teñida con rodamina faloidina utilizando GAPDH etiquetado con Alexa Fluor™ Plus 488 utilizando un software de análisis desarrollado por nosotros a través de programación. Al medir el grado de inhibición de la expresión de α -SMA, α -SMA se tiñó con un anticuerpo anti- α -SMA-FITC (Sigma-Aldrich), el cual pudo confirmar un aumento o disminución de α -SMA por los compuestos. Las imágenes de α -SMA de alta resolución adquiridas con un microscopio confocal STELLARIS 5 (Leica) se representaron cuantitativamente mediante la estandarización de α -SMA teñido con un anticuerpo anti- α -SMA-FITC con GAPDH etiquetado con Alexa Fluor™ Plus 488 utilizando un software de análisis desarrollado por nosotros a través de programación.

El grado de inhibición de la formación de α -SMA y F-actina por el compuesto de conformidad con la presente invención se muestra en las Figuras 2A a 2D. Las células tratadas con

TGF- β 1 mostraron un aumento significativo en la formación intracelular de F-actina y α -SMA en comparación con un control (material de control). Por otro lado, en las células tratadas tanto con el Compuesto 32 como con el Compuesto 42 de la presente invención, la formación intracelular de F-actina y α -SMA disminuyó a un nivel similar al del grupo no tratado con TGF- β 1, lo que confirma que los compuestos de la presente invención pueden inhibir significativamente la formación de F-actina y α -SMA por TGF- β 1. Además, se observó que los compuestos de la presente invención inhiben más fuertemente la formación de F-actina y α -SMA en comparación con CK-666, conocido como un inhibidor de la polimerización de actina. Además, se observó que nintedanib, el cual se utilizó como un agente terapéutico para la fibrosis pulmonar idiopática, no inhibió la formación de F-actina, y el efecto de inhibición de la formación de α -SMA fue menor que el de los compuestos 32 y 42 de la presente invención. Estos resultados muestran que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva la formación de F-actina y α -SMA, que es el factor clave de la activación de miofibroblastos y la fibrosis pulmonar.

Ejemplo Experimental 4. Confirmación del efecto del compuesto de conformidad con la presente invención sobre la inhibición de la expresión de α -SMA

La capacidad de los compuestos de conformidad con la presente invención para inhibir la expresión de α -SMA, que es un biomarcador de fibrosis pulmonar, se evaluó mediante un método de detección de imágenes. Las células MRC5 se trataron con el compuesto (10 μ M) o DMSO bajo la condición de TGF- β 1 (5 ng/mL). 72 horas después, las células se fijaron con una solución de formaldehído al 4%, se trataron con una solución de Triton-x100 al 0.1% y se trataron con una solución de BSA al 1% para enmascarar la unión no específica causada por anticuerpos. Se utilizaron anti- α -SMA-FITC (Sigma Aldrich) y anti-GAPDH (Cell Signaling Technology) como anticuerpos primarios, y se utilizó anti-ratón-TRITC como anticuerpo secundario. Imágenes y el análisis de los resultados se realizaron utilizando Cytation5_Gen5_Version 3.12.08 (Bio Tek). Con relación con el nivel de expresión de α -SMA cuando se trató solo con TGF- β 1, el nivel de expresión de α -SMA cuando se trataron tanto el compuesto como TGF- β 1 se calculó como la capacidad de inhibición de la expresión de α -SMA del compuesto correspondiente. La capacidad de inhibición de expresión de α -SMA de cada compuesto se resume en el Cuadro 2 a continuación (A: Capacidad de inhibición ≥ 70 %, B: $70\% >$ Capacidad de inhibición $\geq 50\%$, C: $50\% >$ Capacidad de inhibición $\geq 30\%$, D: $30\% >$ Capacidad de inhibición $\geq 10\%$).

CUADRO 2

Compuesto	Capacidad de inhibición	Compuesto	Capacidad de inhibición
1	A	55	C
2	A	56	C
3	A	57	C
4	A	58	C
5	D	59	C
6	D	60	B
7	D	61	B
8	A	62	C
9	B	63	C
10	A	64	A
11	C	65	C
12	C	66	B
13	A	67	C
14	C	68	C
15	D	69	D
16	D	70	D
17	C	71	C
18	B	72	C
19	B	73	C
20	A	74	C
21	A	79	D
22	A	80	D
23	A	81	D
24	A	82	D
25	B	83	D
26	B	84	C
27	A	85	C
28	D	86	D
29	B	87	B
30	B	88	B
31	B	89	B
32	A	90	C
33	B	91	B
34	B	93	B
35	A	95	A
36	B	96	C
37	C	97	D
38	D	98	C
40	D	99	C
41	C	100	C
42	B	101	C
43	A	102	C
45	B	104	D
46	C	106	C
47	B	107	D
48	D	108	C
49	D	109	C
50	C	114	D

52	D	125	D
53	D	129	D
54	C	130	D

Los resultados anteriores muestran que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden exhibir un excelente efecto inhibitor de la fibrosis pulmonar al inhibir la expresión de α -SMA, que es una de las principales causas de la fibrosis pulmonar. En particular, se sabe que nintedanib, que se utiliza como agente terapéutico para la fibrosis pulmonar, no suprime la expresión de α -SMA (es decir, capacidad inhibitor de α -SMA de nintedanib = 0%). Los compuestos de la presente invención no solo pueden reducir la citotoxicidad en comparación con nintedanib, sino que también inhiben eficazmente la expresión de α -SMA, el cual es el factor principal de la fibrosis pulmonar, lo que indica que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como un nuevo agente terapéutico para enfermedades pulmonares relacionadas con la inflamación y/o la fibrosis.

Ejemplo Experimental 5. Evaluación de la eficacia de los compuestos sobre los macrófagos

IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias secretadas por los macrófagos activados, los macrófagos M1, y es un potente desencadenante de la fibrosis. Por lo tanto, para evaluar la capacidad de los compuestos de conformidad con la presente invención al inhibir la fibrosis pulmonar a través de la inhibición de los efectos inflamatorios, se comparó el grado de secreción de IL-6 por los macrófagos después del tratamiento de macrófagos activados con los compuestos.

En primer lugar, se prepararon los macrófagos a través del siguiente proceso: se dispuso 1 mL de un medio que contenía 5×10^5 células/mL de células THP-1 (Korean Cell Line Bank; KCLB NO.40202) cultivadas en un medio completo (un medio en el que Roswell Park Memorial Institute [RPMI] se suplementa con 10% [vol/vol] de suero bovino fetal [FBS] y 1% [vol/vol] de penicilina/estreptomicina [P/S]) en 1 mL en cada pocillo de una placa de 12 pocillos. Aquí, después de agregar 200 nM de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA), las células se incubaron en una incubadora mantenida a 37°C y 5% (vol/vol) de CO₂ durante 48 horas para inducir la diferenciación en macrófagos. Se removió el medio completo de la placa, se lavaron las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) por 1 ml y se agregó un medio completo nuevo por 1 ml a cada pocillo. Cuando se indujo la diferenciación en macrófagos M1, se trató el lipopolisacárido (LPS) extraído de O111:B4, el cual es el subtipo de *Escherichia coli*, a 10 ng/mL durante 6 horas. Como fuera necesario, los compuestos 32 y 42 se trataron a 1 μ M o 10 μ M de la misma manera que el LPS.

Al medir el nivel de proteína citoquina en el medio, se extrajo el medio de las células cultivadas y el medio completo contenido en la placa de 12 pocillos el día de la extracción del medio

se transfirió a un tubo de microcentrífuga de 1.5 mL.

De manera subsecuente, la medición del nivel de citoquina se realizó mediante el siguiente proceso: el medio completo asegurado se centrifugó a 13,000 RPM durante 10 minutos en una centrífuga de baja temperatura a 4°C y, a entonces se transfirió un sobrenadante a un nuevo tubo de microcentrífuga de 1.5 mL. Se tomó una porción de la muestra y se mezcló con un kit de tampón maestro de proteína soluble humana con matriz de perlas citométricas (CBA) (BD Biosciences) y un kit FlexSet de IL-6 humana (BD Bioscience), y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se bloqueaba la luz. Al remover las citocinas que no se unen a las perlas proporcionadas en los kits, la mezcla resultante se centrifugó a 200 x g durante 5 minutos y luego se lavó con un tampón de lavado de 500 µL. Después de la centrifugación a 200 x g durante 5 minutos nuevamente, se eliminó un sobrenadante y luego se suspendió bien con 150 µL de tampón de lavado. La cantidad de proteína IL-6 que se une a las perlas se midió utilizando un citómetro de flujo Novocyte 3000 (Agilent).

Los resultados de evaluación se muestran en la Figura 3. Los macrófagos M1 derivados de THP-1 mostraron un aumento significativo en la capacidad de secreción de proteína IL-6 cuando se trataron con LPS durante 6 horas, pero una disminución en la producción de IL-6 cuando se trataron con los compuestos 32 y 42 de la presente invención además de LPS. Los resultados anteriores muestran que los compuestos de conformidad con la presente invención pueden inhibir la fibrosis pulmonar al inhibir la capacidad de producción de IL-6 de los macrófagos activados.

Se deberá entender por aquellos expertos en la técnica que las descripciones anteriores de la presente invención ilustrativas, y que las modalidades aquí descritas pueden modificarse fácilmente en otras formas específicas sin cambiar el espíritu técnico ni las características esenciales de la presente invención. Por lo tanto, debe interpretarse que las modalidades descritas anteriormente son ilustrativas en todos los aspectos y no son limitativas.

Aplicabilidad Industrial

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto útil para la preparación de un medicamento capaz de tratar enfermedades relacionadas mediante al regular la función y la diferenciación del citoesqueleto involucrado en el proceso de fibrosis pulmonar. Se confirmó que el nuevo compuesto de conformidad con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es eficaz para controlar la polimerización de actina necesaria para formar el citoesqueleto, y se suprimió de manera efectiva la expresión de α -SMA y F-actina, que son los principales factores causantes de la fibrosis en fibroblastos derivados del tejido pulmonar. Además, se confirmó que cuando los macrófagos activados fueron tratados con el compuesto, el nivel de citocina inflamatoria generada por los macrófagos disminuyó de manera significativa. Por consiguiente, se espera que el nuevo

DESCRIPCION
PCT/KR2023/008062

compuesto de conformidad con la presente invención sea útil en la prevención y tratamiento de varias enfermedades relacionadas con la fibrosis pulmonar como un agente efectivo para inhibir o mejorar la fibrosis pulmonar.