

Quinoxalinas sustituidas

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. nro. 63/501,970, presentada el 12 de mayo de 2023, de la Solicitud Provisional de EE. UU. nro. 63/522,325, presentada el 21 de junio de 2023 y de la Solicitud Provisional de EE. UU. nro. 63/578,523, presentada el 24 de agosto de 2023, cuyas descripciones se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

[0002] La presente divulgación se refiere a quinoxalinas sustituidas y, más particularmente, a dichos compuestos que son inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) y, por lo tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la modulación de PI3K. La descripción se refiere a compuestos y composiciones que inhiben PI3K, métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con PI3K (por ejemplo, síndrome de CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/síndrome esquelético y espinal), síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), cáncer de mama, cáncer cerebral, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel o cáncer de cabeza y cuello), y métodos para usar inhibidores de PI3K en combinación con una o más terapias adicionales para tratar trastornos o cáncer.

Antecedentes de la invención

[0003] La actividad de las células puede regularse por señales externas que estimulan o inhiben eventos intracelulares. El proceso por el cual las señales estimuladoras o inhibitorias se transmiten hacia el interior de una célula para provocar una respuesta intracelular se denomina transducción de señales. En las últimas décadas, se han dilucidado las cascadas de eventos de transducción de señales y se ha descubierto que desempeñan un papel central en una variedad de respuestas biológicas. Se ha encontrado que los defectos en varios componentes de las vías de transducción de señales explican un gran número de enfermedades, incluyendo numerosas formas de cáncer, trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, enfermedades vasculares y neuronales.

[0004] Las quinasas representan una clase de moléculas de señalización importantes. Las quinasas generalmente pueden clasificarse en proteína quinasas y lípido quinasas, y

determinadas quinasas presentan especificidades duales. Las proteínas quinasas son enzimas que fosforilan otras proteínas y/o a sí mismas (es decir, autofosforilación). Las proteínas quinasas se pueden clasificar generalmente en tres grupos principales basándose en la utilización de sustratos: tirosina quinasas, que fosforilan predominantemente sustratos aceptables en residuos de tirosina (p. ej., erb2, receptor de PDGF, receptor de EGF, receptor de VEGF, src, abl), serina/treonina quinasas, que fosforilan predominantemente sustratos en residuos de serina y/o treonina (p. ej., mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) y quinasas de especificidad doble que fosforilan sustratos en residuos de tirosina, serina y/o treonina.

[0005] Las quinasas lipídicas son enzimas que catalizan la fosforilación de lípidos dentro de las células. Estas enzimas, junto con los lípidos fosforilados resultantes y las moléculas orgánicas biológicamente activas derivadas de lípidos, intervienen en diversos procesos fisiológicos, como la proliferación, la migración, la adhesión y la diferenciación celular. Un grupo particular de quinasas de lípidos comprende quinasas de lípidos de membrana, es decir, quinasas que catalizan la fosforilación de lípidos contenidos en, o asociados con, las membranas celulares. Ejemplos de estas enzimas incluyen quinasas de fosfoinosítidos (como las PI3-quinasas y las PI4-quinasas), quinasas de diacilglicerol y quinasas de esfingosina.

[0006] La vía de señalización de las fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) es uno de los sistemas más frecuentemente mutados en los cánceres humanos. La señalización de PI3K está implicada en muchas otras enfermedades, como la dermatitis alérgica de contacto, la artritis reumatoide, la osteoartritis, las enfermedades inflamatorias intestinales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la psoriasis, la esclerosis múltiple, el asma, los trastornos relacionados con complicaciones diabéticas y las complicaciones inflamatorias del sistema cardiovascular, tal como el síndrome coronario agudo.

[0007] Las PI3K pertenecen a una familia única y conservada de quinasas lipídicas intracelulares que fosforilan el grupo 3' -OH de los fosfatidilinositoles o fosfoinosítidos. La familia PI3K comprende 15 quinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación. Las PI3K de clase I (pi 10a, pi 10b, pi 106 y pi 10g) por lo general son activadas por tirosina quinasas o receptores acoplados a proteína G para generar PIP3, que interactúa con efectores aguas abajo, como los de las vías Akt/PDK1, mTOR, las quinasas de la familia Tec y la familia Rho de las GTPasas. Las PI3K de clase II y III desempeñan un papel clave en el tráfico intracelular mediante la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2.

[0008] Las isoformas de PI3K se han visto involucradas, por ejemplo, en diversos cánceres y trastornos humanos. Se cree que en muchos cánceres humanos se producen mutaciones en el

gen que codifica las isoformas de PI3K o mutaciones que provocan la sobreexpresión de una isoforma de PI3K. Las mutaciones en el gen que codifica una isoforma de PI3K son mutaciones puntuales agrupadas en varios puntos críticos dentro de los dominios helicoidal y quinasa. Debido a la alta frecuencia de mutaciones en PI3K, el direccionamiento de esta vía podría brindar valiosas oportunidades terapéuticas.

[0009] Se cree que las alteraciones genéticas en los genes de la señalización de PI3K están implicadas en una variedad de cánceres, como el cáncer de endometrio, el cáncer de mama, el cáncer de células escamosas de esófago, el carcinoma de células escamosas de cuello uterino, el adenocarcinoma de cuello uterino, el adenocarcinoma colorrectal, el carcinoma urotelial de vejiga, el glioblastoma, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer esofagogástrico, el tumor de la vaina nerviosa, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el melanoma, el adenocarcinoma esofagogástrico, el sarcoma de tejidos blandos, el cáncer de próstata, el carcinoma fibrolamelar, el carcinoma hepatocelular, el glioma difuso, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas, el colangiocarcinoma, el linfoma de células B, el mesotelioma, el carcinoma adrenocortical, el carcinoma renal de células no claras, el carcinoma renal de células claras, el carcinoma de células germinales, el tumor tímico, el feocromocitoma, el tumor neuroepitelial misceláneo, el cáncer de tiroides, Leucemia y glioma encapsulado.

[0010] La isoforma alfa (α) de PI3K se ha relacionado, por ejemplo, con diversos cánceres humanos. Se ha demostrado que la angiogénesis requiere selectivamente la isoforma alfa (α) de PI3K para controlar la migración de células endoteliales. Se cree que las mutaciones en el gen que codifica PI3K α o las mutaciones que conducen a su sobreexpresión ocurren en muchos cánceres humanos, como el de pulmón, estómago, endometrio, ovario, vejiga, mama, colon, cerebro, próstata y piel. Las mutaciones en el gen que codifica PI3K α son mutaciones puntuales agrupadas en varios puntos críticos (*hotspots*) de los dominios helicoidal y quinasa, tales como E542K, E545K y H1047R. Se ha demostrado que muchas de estas mutaciones son mutaciones oncogénicas de ganancia de función. Debido a la alta frecuencia de mutaciones en PI3K α , el direccionamiento de esta vía podría brindar valiosas oportunidades terapéuticas. Mientras que otras isoformas de PI3K, como PI3K δ o PI3K γ , se expresan principalmente en células hematopoyéticas, PI3K α , junto con PI3K β , se expresa de forma constitutiva.

[0011] Debido al papel central de PI3K α en la regulación de la homeostasis de la glucosa en el organismo, la inhibición de PI3K en pacientes a menudo provoca hiperglucemia o hiperinsulinemia. Los niveles elevados de insulina circulante podrían ser potencialmente

mitogénicos o antiapoptóticos para las células cancerosas y, por lo tanto, anular los efectos antiproliferativos de los inhibidores de PI3K.

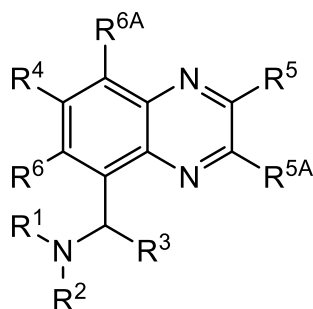
[0012] En el contexto del cáncer con PI3K α mutada, una forma de superar el problema de la producción compensatoria de insulina o glucosa tras la inhibición sistémica de PI3K α sería desarrollar inhibidores con mayor selectividad para PI3K α mutante en comparación con PI3K α de tipo salvaje. Esto crearía una ventana más amplia para la dosificación de medicamentos para inhibir selectivamente la señalización patológica de PI3K α mutante en las células cancerosas sin afectar la PI3K α de tipo salvaje en los tejidos del huésped que controlan el metabolismo sistémico, limitando así las toxicidades y permitiendo dosis más altas y una inhibición más completa del objetivo del medicamento.

[0013] Los inhibidores de PI3K α existentes son prácticamente equipotentes a la PI3K α de tipo salvaje y mutante. Los inhibidores selectivos de las mutaciones de PI3K α han sido difíciles de conseguir debido a que las mutaciones de PI3K α se localizan lejos del sitio activo. En consecuencia, inhibidores que se dirijan a un segundo bolsillo de unión periférico cercano a una mutación conocida (p. ej., H1047R) podrían ofrecer una vía para la inhibición selectiva de PI3K α . Por lo tanto, actuar sobre un bolsillo de unión periférico mutado de PI3K α podría, a su vez, proporcionar una valiosa diana terapéutica para el desarrollo de fármacos.

[0014] Por ello, las quinasas, por ejemplo, las quinasas lipídicas como las PI3K, son dianas principales para el desarrollo de fármacos.

Breve descripción de la invención

[0015] En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, así como sus profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros:



(I)

o una de sus sales o formas deuteradas farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

- R^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} ;
- cada R^{12} es, independientemente, alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquilo C_1-C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano, tetrazolilo o halógeno;
- cada R^A es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o 2-carboxi-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-6-il;
- R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_1-C_3 , alquinilo C_2-C_3 o cicloalquenilo C_5-C_6 ;
- R^4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquenilo C_1-C_3 , alquinilo C_2-C_3 o cicloalquenilo C_5-C_6 o ciano, en donde cada alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;
- R^6 y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;
- R^5 es hidrógeno, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6), ciano, amino, mono- o dialquilamino (C_1-C_3), cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, hidroxilo, alquilo, C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , oxo, ciano, amino, mono- o dialquilamino (C_1-C_3), en donde cada R^{20} es arilo, arilalquilo (C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 7 miembros o heteroarilalquilo (C_1-C_6) de 5 a 7 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con uno a cuatro de alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6), ciano, amino o mono- o dialquilamino (C_1-C_3);
- R^{5A} representa NR^7R^8 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C_1-C_3), hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alcanoilo C_1-C_6 , ciano, amino o mono- o dialquilamino (C_1-C_3);
- R^7 representa H o alquilo C_1-C_3 ;
- R^8 representa H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilalquilo (C_1-C_6) de 3 a 8

miembros, fenilalquilo (C₁-C₆) o heteroarilalquilo (C₁-C₆) de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), fenilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 8 miembros está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C₁-C₃), hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino, mono- o dialquilamino C₁-C₃, amino- o mono- o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₃), -SO₂R¹⁶, -SO₂(NR₁₆)₂ o -NR¹⁷SO₂R¹⁶, en donde cada R¹⁶ es independientemente alquilo C₁-C₆ y R¹⁷ es alquilo C₁-C₆; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros del anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto carbonos, o con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico o sistema de anillos fusionado y carbonos o heteroátomos adicionales, forma un sistema de anillos espirocíclico con hasta 10 miembros en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente (i) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C₁-C₃, (ix) hidroxialquilo C₁-C₆, (x) amino, (xi) mono- o dialquilamino (C₁-C₆), en donde un alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, (xii) alcanilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, halo C₁-C₃ alquilo, hidroxialquilo C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, y en donde cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo en el alcanilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, amino, hidroxilo o ciano, (xiii) cicloalquiloxi C₃-C₆, (xiv) fenilalcanilo (C₁-C₃), (xv) heterociclilo de 5 a 7 miembros o (xvi) heteroarilo de 5 a 6

miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cuatro alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), mono- o dialquilamino (C₁-C₃) (alquilo C₁-C₃) o amino- o mono- o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₃).

[0016] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal, como se describe en otras partes del presente documento, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0017] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K), que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, como se describe en otras partes del presente documento, o una composición farmacéutica, como se describe en otras partes del presente documento.

[0018] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para inhibir la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K), que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, como se describe en otras partes del presente documento, o una composición farmacéutica, como se describe en otras partes del presente documento.

[0019] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el cáncer o un trastorno, método que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en otras partes del presente documento o una composición farmacéutica como se describe en otras partes del presente documento.

[0020] Los compuestos descritos en el presente documento se unen selectivamente a PI3K α con la mutación H1047R y no a PI3K α de tipo salvaje.

[0021] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona intermediarios como los descritos en el presente documento, siendo dichos intermediarios adecuados para su uso en un proceso de preparación de un compuesto como el descrito en este documento.

[0022] Otros aspectos y modalidades de la divulgación son evidentes a la vista de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0023] La presente invención se refiere a inhibidores de PI3K α . En particular, la presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de PI3K α , composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos y sus métodos de uso.

DEFINICIONES

[0024] Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que comúnmente entiende un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones a las que se hace referencia en el presente documento se incorporan por referencia en la medida en que sean coherentes con la presente divulgación. Los términos y rangos tienen su definición general a menos que se defina expresamente lo contrario.

[0025] Para simplificar, las fracciones químicas se definen y se denominan principalmente fracciones químicas univalentes (p. ej., alquilo, arilo, etc.). No obstante, dichos términos también pueden utilizarse para referirse a las fracciones multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas, claras para los expertos en la materia. Por ejemplo, mientras que una fracción “alquilo” generalmente se refiere a un radical monovalente (p. ej., CH₃-CH₂-), en ciertas circunstancias, un resto de enlace bivalente puede ser “alquilo”, en cuyo caso, los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (p. ej., -CH₂-CH₂-), que equivale al término “alquileo”. (De igual manera, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se indica como “arilo”, los expertos en la materia entenderán que el término “arilo” se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para el carbono, 3 para el N, 2 para el O y 2, 4 o 6 para el S, dependiendo del estado de oxidación del S).

[0026] El término “amino” se refiere a -NH₂.

[0027] El término “acetilo” se refiere a -C(O)CH₃.

[0028] En este contexto, el término “acilo” se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo, en donde las porciones alquilo y arilo son como se definen en este contexto.

[0029] El término “alquilo”, en este contexto, se refiere a grupos alifáticos saturados de cadena

lineal y ramificada que tienen entre 1 y 12 átomos de carbono. Por lo tanto, “alquilo” abarca los grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂. Los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

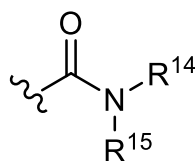
[0030] El término “alquenilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tienen de 2 a 12 átomos de carbono. Por lo tanto, “alquenilo” abarca los grupos C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, y C₁₂. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

[0031] El término “alquinilo”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tienen de 2 a 12 átomos de carbono. Por lo tanto, “alquinilo” abarca los grupos C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, y C₁₂. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, entre otros, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

[0032] Un grupo “alquilenilo”, “alquenilenilo” o “alquinilenilo” es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, como se definió anteriormente, que se sitúa entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, entre otros, metileno, etileno, propileno y butileno. Grupos alquenilenilo representativos incluyen, entre otros, etenileno, propenileno y butenileno. Grupos alquinilenilo representativos incluyen, entre otros, etinileno, propinileno y butinileno.

[0033] El término “alcoxi” se refiere a -O(alquilo C₁-C₆).

[0034] El término “amino-, mono- o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₃)” se refiere a grupos carbamoilo, es decir, grupos de fórmula



en donde R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente hidrógeno y alquilo C₁-C₃.

[0035] El término “cicloalquilo”, tal como se emplea en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado y parcialmente insaturado que tiene entre 3 y 12 carbonos. Por lo tanto, “cicloalquilo” abarca los grupos C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término “cicloalquilo” también abarca sistemas de anillos puenteados como biciclo[1.1.1]pentan-2-il, biciclo[1.1.1]pentan-1-il y biciclo[2.2.2]octan-2-il.

[0036] El término “cicloalquiloxi C₃-C₆” se refiere a grupos de fórmula -O(cicloalquilo C₃-C₆).

[0037] El término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono de la cadena están sustituidos independientemente por O, S o NR^x, en donde R^x es hidrógeno o alquilo C₁-C₃. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo y metoxipropilo.

[0038] Un grupo “arilo” es un resto aromático C₆-C₁₄ que comprende de uno a tres anillos aromáticos. Por lo tanto, “arilo” incluye grupos de hidrocarburos cíclicos C₆, C₁₀, C₁₃ y C₁₄. Un grupo arilo representativo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Entre los grupos arilo particulares se incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, antracenilo y fluorenilo. Un grupo “arilo” también incluye sistemas de anillos multicíclicos fusionados (p. ej., bicíclicos) en los que uno o más de los anillos fusionados no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático, como el indenilo.

[0039] Un grupo “aralquilo” o “arilalquilo” comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, en donde el resto se une a otro grupo a través de resto alquilo. Un grupo aralquilo representativo es -alquil(C₁-C₆) arilo(C₆-C₁₀), incluyendo, entre otros, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por ejemplo, un aralquilo C₁-C₃ es un grupo arilo unido covalentemente a un alquilo C₁-C₃.

[0040] Como se utiliza en el presente documento, el término “fusionado” cuando se usa para definir anillos, por ejemplo, sistemas de anillos fusionados bicíclicos, se refiere a sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos, etc., que comparten 2 o más átomos. Ejemplos de dichos sistemas de anillos fusionados son (1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octano; isoindolina; 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina; 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-(epiminometano)naftaleno y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

[0041] Un grupo “heterociclilo”, “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” es una estructura de anillo monocíclica o bicíclica (fusionada o espiro) que tiene de 3 a 12 átomos (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos), por ejemplo, de 4 a 8 átomos, en donde uno o más átomos del anillo son independientemente -C(O)-, N, NR₄, O o S, y el resto de los átomos del anillo son carbonos cuaternarios o carbonílicos. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, oxiranilo, oxetanilo, azetidino, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tiatanilo, ditianilo, tritiano, azatiano, oxatiano, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, decahidroquinolinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, tiomorfolinilo, dimetilmorfolinilo y morfolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos que son sistemas de anillo espiro son 6-azaespiro[2.5]octan-6-il, 5-azaespiro[2.4]heptan-5-il, 6-azaespiro[3.4]octan-6-il, 5-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-il, 5,5-dimetil-4-oxa-7-azaespiro[2.5]octan-7-il, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il, 1-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il y 7,7-dimetil-5-azaespiro[2.5]octan-5-il. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos con átomos de O y/o S adyacentes en el anillo. Los grupos heterocíclicos pueden unirse a un grupo progenitor (es decir, el punto de unión) a través de cualquier átomo del anillo, incluyendo uno de los heteroátomos o uno de los átomos de carbono, en el grupo de anillos heterocíclicos. Según sea necesario químicamente, el anillo heterocíclico puede unirse a uno o más grupos, por ejemplo, si actúa como grupo puente. Por lo tanto, el término “heterociclilo” incluye grupos como azabíciclo[2.1.1]hexan-2-il, azabíciclo[2.2.1]heptan-7-il, 6-oxa-3-azabíciclo[3.1.1]heptan-3-il, diazabíciclo[3.1.1]heptan-6-il y hexahidro-3,5-metanociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il. El término “heterociclilo” también incluye sistemas de anillos multicíclicos fusionados (p. ej., bicíclicos) en los que uno o más de los anillos fusionados son aromáticos o no aromáticos, siempre que al menos uno de los anillos no aromáticos contenga un átomo de anillo de N, O o S. Ejemplos de estos sistemas de anillos multicíclicos fusionados incluyen indolinilo, indolin-2-il, 2,3-dihidrobencofuran-2-il y 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]oxazol-2-il. Cada uno de estos ejemplos es un heterociclilo de 9 miembros.

[0042] Tal como se utiliza en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo que tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5, 6, 10, 13 o 14 átomos en el anillo; el cual tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos que son independientemente N, O o S. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillos multicíclicos fusionados (p. ej., bicíclicos) en los que uno o más de los anillos fusionados no son aromáticos, siempre que al menos un anillo sea aromático y al menos un anillo contenga un átomo de anillo de N, O o S. Los grupos heteroarilo pueden unirse a un grupo progenitor (es decir, el punto de unión) a través de cualquier átomo del anillo, incluyendo uno de los heteroátomos o uno de los átomos de carbono, en el grupo de anillos heteroarilos. Según sea necesario químicamente, el heteroarilo puede unirse a uno o más grupos, por ejemplo, si actúa como grupo puente.

[0043] Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo,

benzofuranilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

[0044] Un grupo “arileno”, “heteroarileno” o “heterociclileno” es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo bivalente, respectivamente, tal como se definió anteriormente, que se sitúa entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos.

[0045] En el presente documento, cuando un resto (p. ej., cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, urea, etc.) se describe como “opcionalmente sustituido” sin indicar expresamente los sustituyentes, se entiende que el grupo tiene opcionalmente múltiples sustituyentes no hidrógeno, por ejemplo, de uno a cinco, de uno a cuatro, de uno a tres, o uno o dos, sustituyentes no hidrógeno.

[0046] El término “halógeno” o “halo”, en el presente documento, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

[0047] El término “haloalquilo” se refiere a una cadena alquílica en la que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por un halógeno. Los haloalquilos representativos son trifluorometilo, difluorometilo, fluoroclorometilo, clorometilo y fluorometilo.

[0048] El término “hidroxialquilo” se refiere a -alquilen-OH.

[0049] Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I) y los compuestos de la misma pueden estar presentes en forma de cualquiera de sus isótopos naturales,

prefiriéndose el o los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se muestran a continuación, puede estar presente como un átomo de 1H , 2H (deuterio; D) o 3H (tritio; T), preferiblemente 1H . De igual modo, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas que se muestran a continuación, puede estar presente como un átomo de 12C , 13C o 14C , preferiblemente 12C .

[0050] Los compuestos deuterados particulares de esta divulgación son aquellos en los que $\text{R}^{5\text{A}}$ tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio. Los grupos $\text{R}^{5\text{A}}$ deuterados representativos son pirrolidin-1-il-*d8*, morfolino-*d8* (piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6-*d8*) y piperidina-1-il-*d10*.

[0051] En el presente documento, “una cantidad eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para modular o inhibir negativamente la actividad de $\text{PI3K}\alpha$.

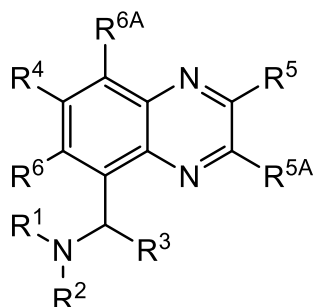
[0052] En el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para mejorar o reducir de alguna manera un síntoma, detener o revertir la progresión de una afección o modular o inhibir negativamente la actividad de $\text{PI3K}\alpha$. Dicha cantidad puede administrarse en una dosis única o según un régimen terapéutico que la haga eficaz.

[0053] En el presente documento, “tratamiento” se refiere a cualquier manera en la que los síntomas o la patología de una afección, trastorno o enfermedad en un paciente se mejoran o se modifican de otro modo de forma beneficiosa.

[0054] En el presente documento, “mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular” se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que pueda atribuirse o asociarse a la administración de la composición.

COMPUESTOS

[0055] En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

y sus sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R² es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹²;

cada R¹² es, independientemente, alquilo C₁-C₄, -OR^A, -C(O)OR^A, (alquilo C₁-C₃)-OR^A, -C(O)N(R^A)₂, ciano, tetrazolilo o halógeno;

cada R^A es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo o 2-carboxi-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-6-il;

R³ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃ o cicloalqueno C₅-C₆;

R⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃ o cicloalqueno C₅-C₆ o ciano, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;

R⁶ y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R⁵ es hidrógeno, -OR²⁰, -SR²⁰, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C₁-C₃, hidroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ alquilo (C₁-C₆), ciano, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₃), cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, hidroxilo, alquilo, C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroalquilo C₁-C₆, oxo, ciano, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₃),

en donde R^{20} es arilo, arilalquilo (C_1-C_6), heteroarilo de 5 a 7 miembros o heteroarilalquilo (C_1-C_6) de 5 a 7 miembros, en donde cada arilo y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con uno a cuatro de alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquilo (C_1-C_6), ciano, amino, o mono- o dialquilamino (C_1-C_3);

R^{5A} representa NR^7R^8 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C_1-C_3), hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alcanilo C_1-C_6 , ciano, amino o mono- o dialquilamino (C_1-C_3);

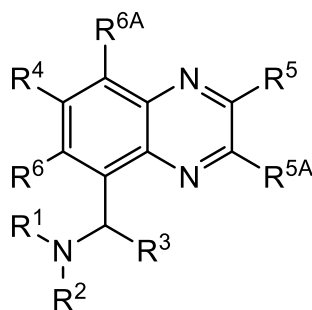
R^7 representa H o alquilo C_1-C_3 ;

R^8 representa H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterociclilalquilo (C_1-C_6) de 3 a 8 miembros, fenilalquilo (C_1-C_6) o heteroarilalquilo (C_1-C_6) de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo, heteroarilo y heterociclilo de 3 a 8 miembros está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C_1-C_3), hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino, mono- o dialquilamino C_1-C_3 , amino- o mono- o dialquilaminocarbonilo C_1-C_3 , $-SO_2R^{16}$, $-SO_2(NR^{16})_2$ o $-NR^{17}SO_2R^{16}$, en donde cada R^{16} es independientemente alquilo C_1-C_6 y R^{17} es alquilo C_1-C_6 ; o

R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros del anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto carbonos, o con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico o sistema de anillos fusionado y carbonos o heteroátomos adicionales, forma un sistema de anillos espirocíclico con hasta 10 miembros en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es

independientemente (i) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) halógeno, (vii) haloalquilo C₁-C₃, (viii) hidroxialquilo C₁-C₆, (ix) amino, (x) mono- o dialquilamino (C₁-C₆), en donde un alquilo está opcionalmente sustituido con oxo, (xi) alcanilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, y en donde cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo en el alcanilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, amino, hidroxilo o ciano, (xii) cicloalquiloxi C₃-C₆, (xiii) fenilo, (xiv) fenil(alcanilo C₁-C₃), (xv) heterociclilo de 5 a 7 miembros o (xvi) heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cuatro alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino, mono- o dialquilamino (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), mono- o dialquilamino (C₁-C₃) (alquilo C₁-C₃), o amino-, mono- o dialquilaminocarbonilo (C₁-C₃).

[0056] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV):



(IV)

y sus sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

- R^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} ;
- cada R^{12} es, independientemente, alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquilo C_1-C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano, tetrazolilo o halógeno;
- cada R^A es, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y
- R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_1-C_3 , alquino C_2-C_3 o cicloalqueno C_5-C_6 ;
- R^4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_1-C_3 , alquino C_2-C_3 o cicloalqueno C_5-C_6 o ciano, en donde cada alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;
- R^6 y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;
- R^5 es alquilo C_1-C_2 , ciclopropilo, bromo, cloro, flúor, ciano o trifluorometilo;
- R^{5A} representa NR^7R^8 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo y heteroarilo está, opcionalmente, independientemente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C_1-C_3), hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino o mono- o dialquilamino (C_1-C_3);
- R^7 representa H o alquilo C_1-C_3 ;
- R^8 representa H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3) en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de halógeno, halo(alquilo C_1-C_3), hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino o mono- o dialquiloamino (C_1-C_3); o
- R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es
- un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros del anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto carbonos, o
- con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y carbonos o heteroátomos adicionales, forma un sistema de anillos espirocíclico con hasta 10 miembros en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y
- en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es

independientemente (i) alquilo C₁-C₆, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C₁-C₃, (ix) hidroxialquilo C₁-C₆, (x) amino, (xi) mono- o dialquiloamino (C₁-C₆), (xii) alcanoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino o mono- o dialquiloamino (C₁-C₆), en donde cada alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanoilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) cicloalquilo C₃-C₆, o (xiv) fenilo, fenil(alcanoilo C₁-C₃), heterociclilo de 5 a 7 miembros, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cuatro alquilos C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o dialquilamino (C₁-C₃).

[0057] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁶ y R^{6A} representan hidrógeno.

[0058] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, uno de R⁶ y R^{6A} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁-C₆.

[0059] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, uno de R⁶ y R^{6A} representa hidrógeno y el otro representa alquilo C₁-C₆.

[0060] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁶ y R^{6A} representan independientemente alquilo C₁-C₆.

[0061] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R¹ es H.

[0062] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R¹ es CH₃.

[0063] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R¹ es H o CH₃.

[0064] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales

está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} .

[0065] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$.

[0066] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[0067] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H.

[0068] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es metilo o etilo.

[0069] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A 2-carboxi-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-6-il. Un compuesto adecuado para preparar compuestos con dichos grupos R^A es el ácido (2S,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico.

[0070] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$.

[0071] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es un tetrazolilo, particularmente 1H-tetrazol-5-il.

[0072] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV) como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es fenilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹².

[0073] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 5 R¹².

[0074] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A.

[0075] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[0076] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H.

[0077] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es metilo o etilo.

[0078] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹².

[0079] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A.

[0080] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[0081] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H.

[0082] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² es fenilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹², y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es metilo o etilo.

[0083] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es piridinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} .

[0084] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es piridinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$.

[0085] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es piridinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[0086] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es piridinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H.

[0087] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es piridinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es metilo o etilo.

[0088] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} .

[0089] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$.

[0090] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[0091] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H.

[0092] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^2 es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} , y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es metilo o etilo.

[0093] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^3 es alquilo C_1-C_3 , en donde el grupo alquilo no está sustituido, está sustituido con 1 a 5 grupos halo o está perfluorado.

[0094] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^3 es alquilo C_1-C_3 , en donde el grupo alquilo no está sustituido, está sustituido con 1 a 5 grupos halo o está perfluorado.

[0095] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^3 es alquilo C_1-C_3 .

[0096] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^3 es etilo o R^3 es metilo.

[0097] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3).

[0098] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es haloalquilo C_1-C_3 , en particular, fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo.

[0099] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino o mono- o dialquilamino (C_1-C_3).

[00100] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, ciano, ciclopropilo o ciclopropilo(alquilo C_1-C_2).

[00101] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es metilo, etilo, ciclopropilo o ciano.

[00102] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es metilo o ciano.

[00103] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , halógeno, ciano, ciclopropilo o ciclopropilo(alquilo C_1-C_2).

[00104] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano o amino.

[00105] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R^5 es cicloalquilo, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada

cicloalquilo, fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, ciano, amino o mono- o dialquilamino (C₁-C₂).

[00106] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, ciano, amino o mono- o dialquilamino (C₁-C₂).

[00107] En ciertas modalidades de fórmula (I), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es heterociclilo conectado al sistema de anillos base en un átomo de carbono, y cuyo heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, ciano, amino o mono- o dialquilamino (C₁-C₂).

[00108] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es metilo.

[00109] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es etilo.

[00110] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es ciano.

[00111] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es ciclopropilo.

[00112] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es bromo.

[00113] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es flúor.

[00114] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es cloro.

[00115] En ciertas modalidades de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁵ es trifluorometil.

[00116] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² está opcionalmente sustituido con fenil.

[00117] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R² está opcionalmente sustituido con piridinilo.

[00118] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, trifluorometilo o ciano.

[00119] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o ciano.

[00120] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es flúor, cloro, metilo, ciclopropilo o ciano.

[00121] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es flúor, cloro, metilo, ciclopropilo trifluorometilo o ciano.

[00122] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es flúor, metilo, trifluorometilo o ciano.

[00123] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^4 es flúor, metilo o ciano.

[00124] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV) como se describe en el presente documento, R^{5A} representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3);

[00125] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa NR^7R^8 .

[00126] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 es hidrógeno y R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3).

[00127] En ciertas modalidades de fórmula (I) o de fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y

el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxi, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o dialquilamino (C_1-C_6) o fenilo o fenil (alcanoilo C_1-C_3), en donde cada fenilo está

opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o dialquilamino (C₁-C₃).

[00128] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y

el grupo heterociclilo está fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno y el resto son carbonos, en donde

el grupo heterociclilo fusionado está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, o fenilo o fenil(alcanoilo C₁-C₃), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00129] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV) como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y

el grupo heterociclilo forma un sistema de anillos espirocíclico que tiene hasta 10 miembros de anillo en total con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono, nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde

en donde el sistema de anillo espirocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, o fenilo o fenil(alcanoilo C₁-C₃), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

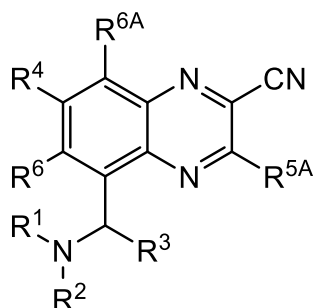
[00130] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, o fenilo o fenil(alcanoilo C_1-C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino.

[00131] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , amino, o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino.

[00132] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, flúor, cloro, trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

[00133] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV-A):



(IV-A)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros, en donde:

R^1 es H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquil C_1-C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R³ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃ o cicloalqueno C₅-C₆;

R⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalqueno C₅-C₆ o ciano, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;

R⁶ y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{5A} representa NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino;

R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino; o

R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

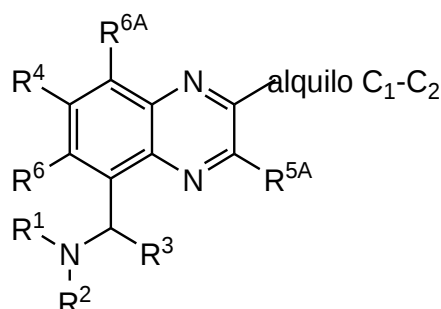
un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto son carbonos, o

con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono o heteroátomos, forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta 10 miembros de anillo en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y

en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente (i) alquilo C₁-C₆, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C₁-C₃, (ix) hidroxialquilo C₁-C₆, (x) amino, (xi) mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, (xii) alcanilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino, o mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, en

donde cada alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanoilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) cicloalcoxilo C₃-C₆, o (xiv) fenilo, fenil(alcanoilo C₁-C₃), heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilos C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00134] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV-B):



(IV-B)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R² es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R¹²;

cada R¹² es independientemente alquilo C₁-C₄, -OR^A, -C(O)OR^A, (alquil C₁-C₃)-OR^A, -C(O)N(R^A)₂, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

R³ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃ o cicloalquenilo C₅-C₆;

R⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquenilo C₅-C₆ o ciano, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;

R⁶ y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{5A} representa NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), fenilo y heteroarilo está opcionalmente

sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino;

R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino; o

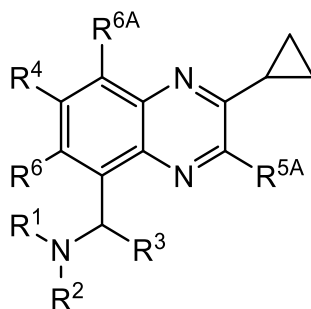
R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto son carbonos, o

con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono o heteroátomos, forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta 10 miembros de anillo en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y

en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente (i) alquilo C₁-C₆, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C₁-C₃, (ix) hidroxialquilo C₁-C₆, (x) amino, (xi) mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, (xii) alcanilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, en donde cada alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) cicloalcoxilo C₃-C₆, o (xiv) fenilo, fenil(alcanoilo C₁-C₃), heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilos C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00135] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV-C):



(IV-C)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros, en donde:

R^1 es H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^2 es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{12} ;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, $(alquil\ C_1-C_3)-OR^A$, $-C(O)N(R^A)_2$, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^3 es alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_1-C_3 , alquino C_2-C_3 o cicloalqueno C_5-C_6 ;

R^4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_1-C_3 , alquino C_2-C_3 , cicloalqueno C_5-C_6 o ciano, en donde cada alquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;

R^6 y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{5A} representa NR^7R^8 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C_1-C_3), hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino;

R^7 representa H o alquilo C_1-C_3 ;

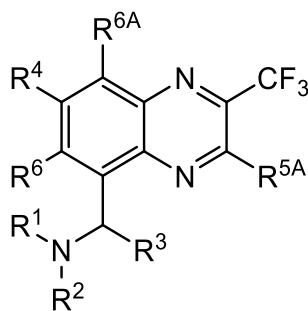
R^8 representa H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3), en donde cada alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C_1-C_3), hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , ciano, amino o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino; o

R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto son carbonos, o con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono o heteroátomos, forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta 10 miembros de anillo en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y

[00136] en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente (i) alquilo C₁-C₆, (ii) alcoxi C₁-C₆, (iii) cicloalquilo C₃-C₆, (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C₁-C₃, (ix) hidroxialquilo C₁-C₆, (x) amino, (xi) mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, (xii) alcanoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, en donde cada alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ en el alcanoilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) cicloalcoxilo C₃-C₆, o (xiv) fenilo, fenil(alcanoilo C₁-C₃), heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilos C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00137] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV-D):



(IV-D)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R² es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R¹²;

cada R¹² es independientemente C₁-C₄ alquilo, ORA, C(O)ORA, (C₁-C₃ alquilo)ORA, C(O)N(RA)₂, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

R³ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃ o cicloalqueno C₅-C₆;

R⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₁-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalqueno C₅-C₆ o ciano, en donde cada alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo;

R⁶ y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{5A} representa NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino;

R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

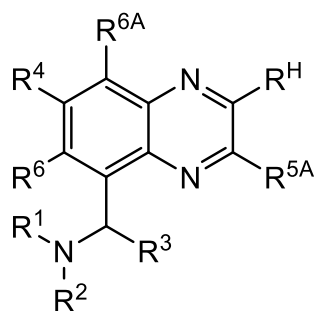
R⁸ representa H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino; o

R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo

está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y el resto son carbonos, o con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono o heteroátomos, forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta 10 miembros de anillo en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y en donde cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una parte aromática o no aromática, con 1 a 4 grupos R^9 , en los que cada R^9 es independientemente (i) alquilo C_1-C_6 , (ii) alcoxi C_1-C_6 , (iii) cicloalquilo C_3-C_6 , (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C_1-C_3 , (ix) hidroxialquilo C_1-C_6 , (x) amino, (xi) mono- o di-(alquilo C_1-C_6)amino, (xii) alcenoilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , cicloalquilo de C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo de C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , amino o mono- o di-(alquilo C_1-C_6)amino, en donde cada alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 en el alcenoilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) cicloalquilo C_3-C_6 , o (xiv) fenilo, fenil(alcenoilo C_1-C_3), heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro alquilos C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di(alquilo C_1-C_3)amino.

[00138] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de fórmula (IV-E):



(IV-E)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros, formas deuteradas y tautómeros, en donde:

R¹ es H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆;

R² es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R¹²;

cada R¹² es independientemente C₁-C₄ alquilo, ORA, C(O)ORA, (C₁-C₃ alquil)ORA, C(O)N(RA)₂, ciano o halógeno;

cada RA es independientemente H, C₁-C₆ alquilo o C₃-C₆ cicloalquilo; y

R³ es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido, polisustituido o persustituido con flúor, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₁-C₃, alquinilo C₂-C₃ o cicloalquenilo C₅-C₆;

R⁴ es H, halógeno, C₁-C₃ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₃ alquenilo, C₂-C₃ alquinilo, C₅-C₆ cicloalquenilo o ciano, en donde cada C₁-C₃ alquilo y C₃-C₆ cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 grupos halo;

R^H es bromo, cloro o flúor, preferiblemente cloro;

R⁶ y R^{6A} representan independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R^{5A} representa NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆(alquilo C₁-C₃), fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino;

R⁷ representa H o alquilo C₁-C₃;

R⁸ representa H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃), en donde cada alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ (alquilo C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 de halógeno, halo (alquilo C₁-C₃), hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino; o

R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 8 miembros, en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto son carbonos, o con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono o heteroátomos, forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta

10 miembros de anillo en total, en donde los miembros del anillo son carbonos o 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y

[00139] en el que cada anillo Q está opcionalmente sustituido, en una parte aromática o no aromática, con 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente (i) alquilo C_1-C_6 , (ii) alcoxi C_1-C_6 , (iii) cicloalquilo C_3-C_6 , (iv) ciano, (v) hidroxilo, (vi) oxo, (vii) halógeno, (viii) haloalquilo C_1-C_3 , (ix) hidroxialquilo C_1-C_6 , (x) amino, (xi) mono- o di-(alquilo C_1-C_6)amino, (xii) alcanoilo C_2-C_6 opcionalmente sustituido con 1 o 2 de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , amino o mono- o di-(alquilo C_1-C_6)amino, en donde cada alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 en el alcanoilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o amino, o (xiii) fenilo, fenil(alcanoilo de C_1-C_3), heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y el heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro alquilos C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di(alquilo C_1-C_3)amino.

[00140] En ciertas modalidades de fórmula (IV-A) o fórmula (IV-E), como se describe en otras partes del presente documento, NR^7R^8 , R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, y

el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, o fenilo o fenil (alcanoilo C_1-C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino (Modalidad (IV-AE-1)).

[00141] En ciertas modalidades de fórmula (IV-A) a fórmula (IV-E), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, o

fenilo o fenil (alcanoilo C₁-C₃), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino (Modalidad (IV-AE-2)).

[00142] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[00143] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H.

[00144] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es metilo o etilo.

[00145] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹².

[00146] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A.

[00147] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H, metilo o etilo.

[00148] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es H.

[00149] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en donde R^A es metilo o etilo.

[00150] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹².

[00151] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A.

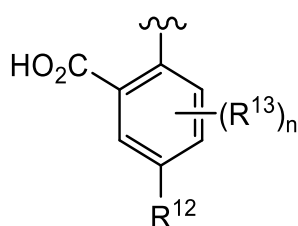
[00152] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R² es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R¹² y al menos un grupo R¹² es -C(O)OR^A, en

donde R^A es H, metilo o etilo.

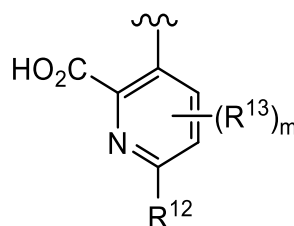
[00153] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es H.

[00154] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 R^{12} y al menos un grupo R^{12} es $-C(O)OR^A$, en donde R^A es metilo o etilo.

[00155] En modalidades particulares de las modalidades (IV-AE-1) y (IV-AE-2), R^2 es un grupo de fórmula (4-AE-B) o (4-AE-P):



(4-AE-B)



(4-AE-P)

en donde

cada R^{13} es independientemente alquilo C_1-C_4 , $-OR^B$, $-C(O)OR^B$, (alquil C_1-C_3)- OR^B , $-C(O)N(R^B)_2$, ciano o halógeno;

cada R^B es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquil C_1-C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

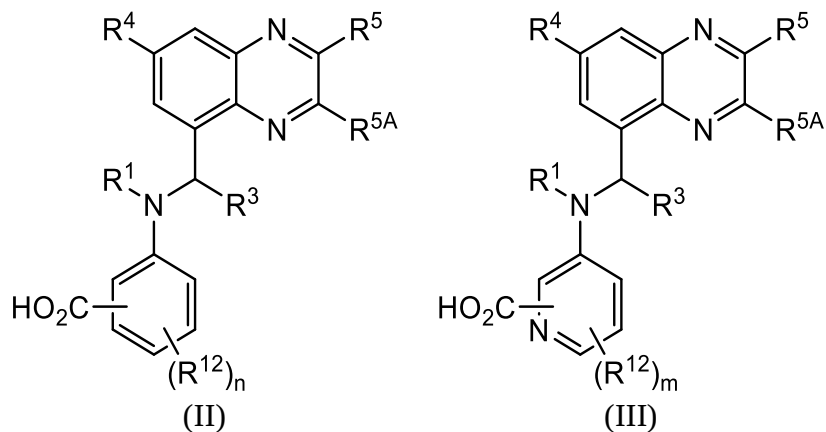
n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 0, 1 o 2.

[00156] En ciertas modalidades de fórmula (4-AE-B) y fórmula (4-AE-P), R^{12} es ciano o halógeno. En otras modalidades de fórmula (4-AE-B) y fórmula (4-AE-P), R^{12} es ciano. En otras modalidades de fórmula (4-AE-B) o la (4-AE-P), R^{12} es flúor, cloro o bromo. En otras modalidades de fórmula (4-AE-B) o la (4-AE-P), R^{12} es flúor o cloro. En otras modalidades de fórmula (4-AE-B) o la (4-AE-P), R^{12} es metilo. En otras modalidades de fórmula (4-AE-B) o la (4-AE-P), R^{12} es hidrógeno.

[00157] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras

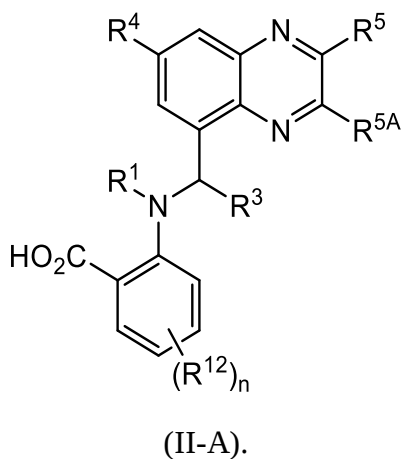
partes del presente documento, el compuesto es de fórmula (II) o (III)



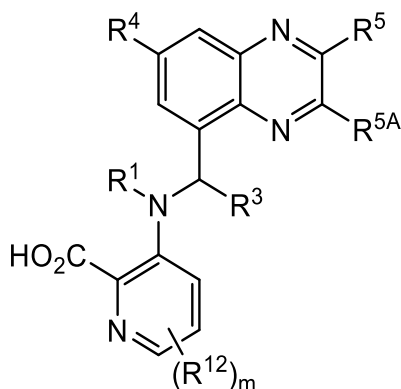
en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1, 2 o 3.

[00158] En ciertas modalidades de fórmula (II) o fórmula (III), como se describe en otras partes del presente documento, el compuesto es de fórmula (II-A)



[00159] En ciertas modalidades de fórmula (II) o fórmula (III), como se describe en otras partes del presente documento, el compuesto es de fórmula (III-A)



(III-A).

[00160] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento:

R^1 es H, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1-C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquil C_1-C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^3 es H, alquilo C_1-C_3 , o cicloalquilo C_3-C_6 ; y

R^4 es H, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano o halo, en donde cada alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos halo.

[00161] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^3 es alquilo C_1-C_3 .

[00162] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), R^3 es metilo.

[00163] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), R^4 es H, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_4 o ciano.

[00164] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), R^7 es hidrógeno y R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (alquilo C_1-C_3).

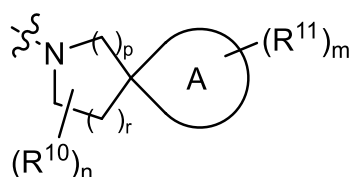
[00165] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), R^{5A} representa NR^7R^8 , y R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, y el anillo Q es un heterociclilo C_1-C_6 .

[00166] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), R^{5A} representa NR^7R^8 , y R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, y el anillo Q es aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piperidinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada fenilo, heterociclilo de 5 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro alquilos C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di-(alquil C_1-C_3)amino.

[00167] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa NR^7R^8 , y R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, y el anillo Q es aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos.

[00168] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa NR^7R^8 , y R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, y el anillo Q es un grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros, fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno, y el resto carbonos; el sistema de anillos fusionado está opcionalmente sustituido, en cualquiera de los anillos, con 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_6 , amino o mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino.

[00169] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa NR^7R^8 , y R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es un grupo de fórmula:



en donde

cada anillo A es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros,

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1 o 2;

p y r son independientemente 1 o 2, siempre que la suma de p y r sea 2 o 3;

cada R^{10} y R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1-C_6)amino, cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cada cicloalquilo, fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos

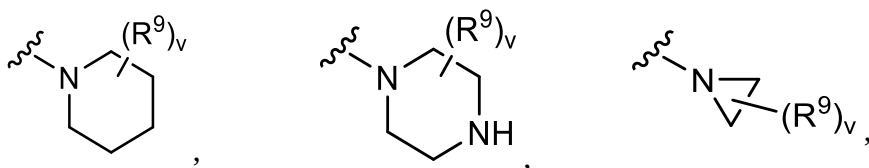
de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

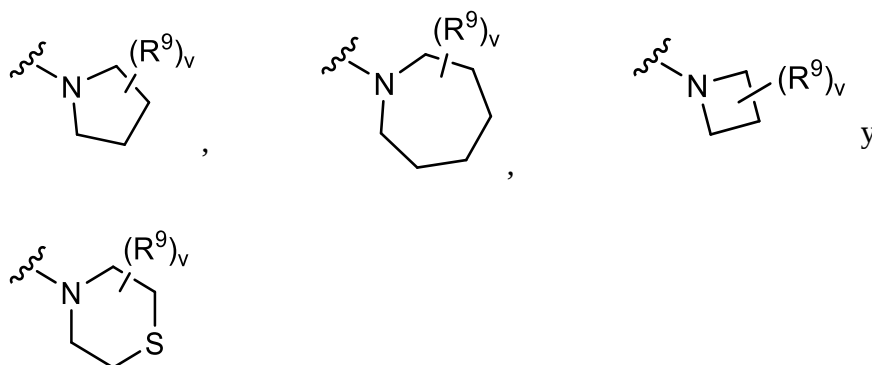
[00170] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, o fenilo o fenil (alcanoilo C₁-C₃), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00171] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, amino o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00172] En ciertas modalidades de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciano, flúor, cloro, trifluorometilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo.

[00173] En ciertas modalidades de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q representa un anillo que contiene nitrógeno seleccionado entre



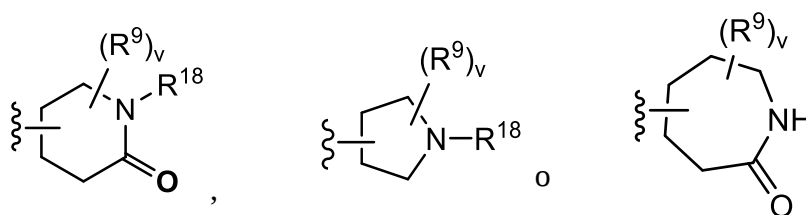


donde cada v representa 0, 1, 2, 3 o 4.

[00174] En ciertas modalidades, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 halógenos. En ciertas modalidades, los halógenos son independientemente átomos de flúor o átomos de cloro.

[00175] En ciertas modalidades, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con fenilo o fenil (alcanoilo C_1-C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di(alquilo C_1-C_3)amino.

[00176] En ciertas modalidades de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^{5A} representa un grupo de fórmula



en donde

cada v representa 0, 1, 2, 3 o 4; y

R^{18} representa H o alquilo C_1-C_3 .

[00177] En ciertas modalidades, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido independientemente con 1, 2 o 3 halógenos. En ciertas modalidades, los halógenos son independientemente átomos de flúor o átomos de cloro.

[00178] En ciertas modalidades, el anillo que contiene nitrógeno está sustituido con fenilo o fenil (alcanoilo C_1-C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di(alquilo C_1-C_3)amino.

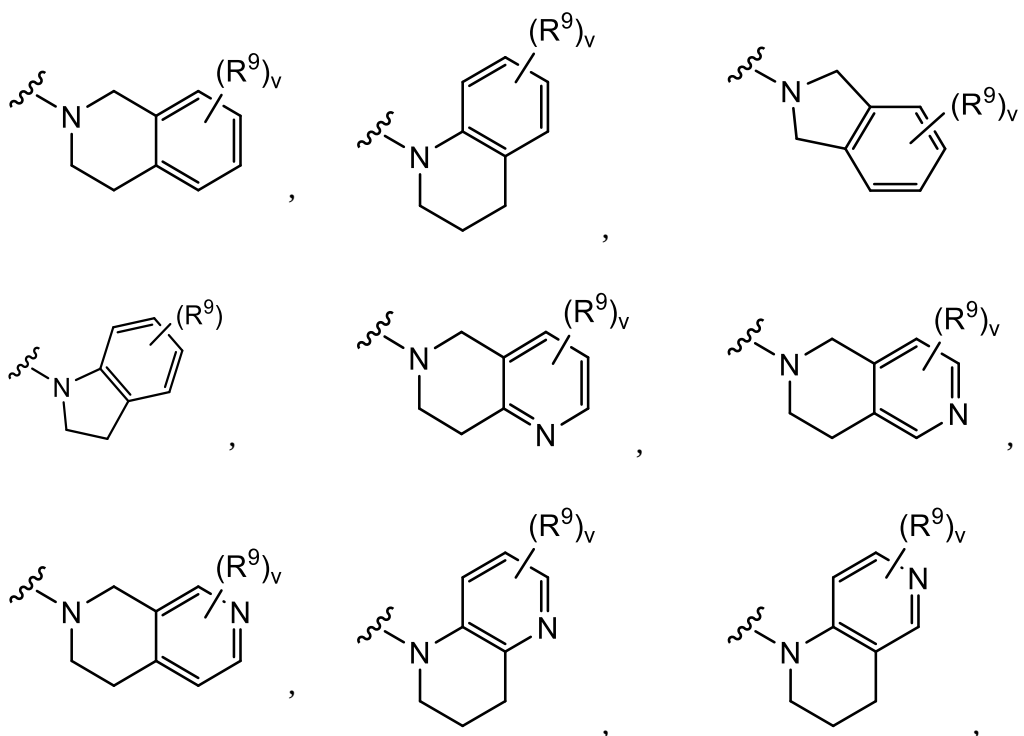
[00179] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q es

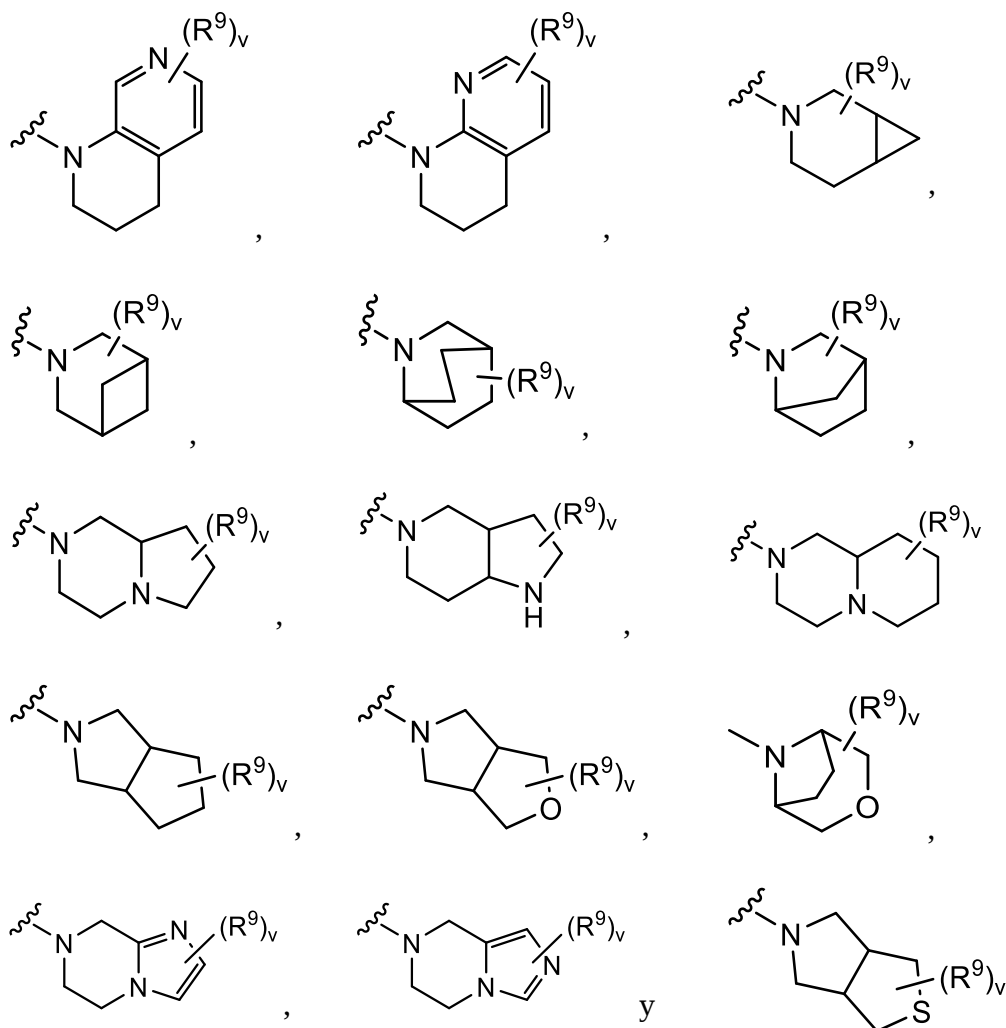
un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo y solo heteroátomos de nitrógeno, y

el grupo heterociclilo está fusionado a un anillo aromático o no aromático que contiene de 3 a 6 miembros de anillo, de los cuales 1 o 2 son opcionalmente átomos de nitrógeno y el resto son carbonos, en donde

el grupo heterociclilo fusionado está opcionalmente sustituido, en una porción aromática o no aromática, con de 1 a 4 grupos R^9 , en donde cada R^9 es independientemente alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C_1 - C_3 , hidroxialquilo C_1 - C_6 , amino, mono- o di-(alquil C_1 - C_6)amino, o fenilo o fenil(alcanoilo C_1 - C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C_1 - C_3)amino.

[00180] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman el anillo Q, en donde el anillo Q representa un grupo bicíclico fusionado seleccionado entre





donde cada v representa 0, 1, 2, 3 o 4, y los grupos R^9 pueden estar en cualquiera de los anillos.

[00181] En ciertas modalidades, el grupo bicíclico fusionado está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 grupos de alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_3 o halógeno.

[00182] En ciertas modalidades, el grupo bicíclico fusionado está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 halógenos. En ciertas modalidades, los halógenos son independientemente átomos de flúor o átomos de cloro. En otras modalidades, los halógenos son átomos de flúor.

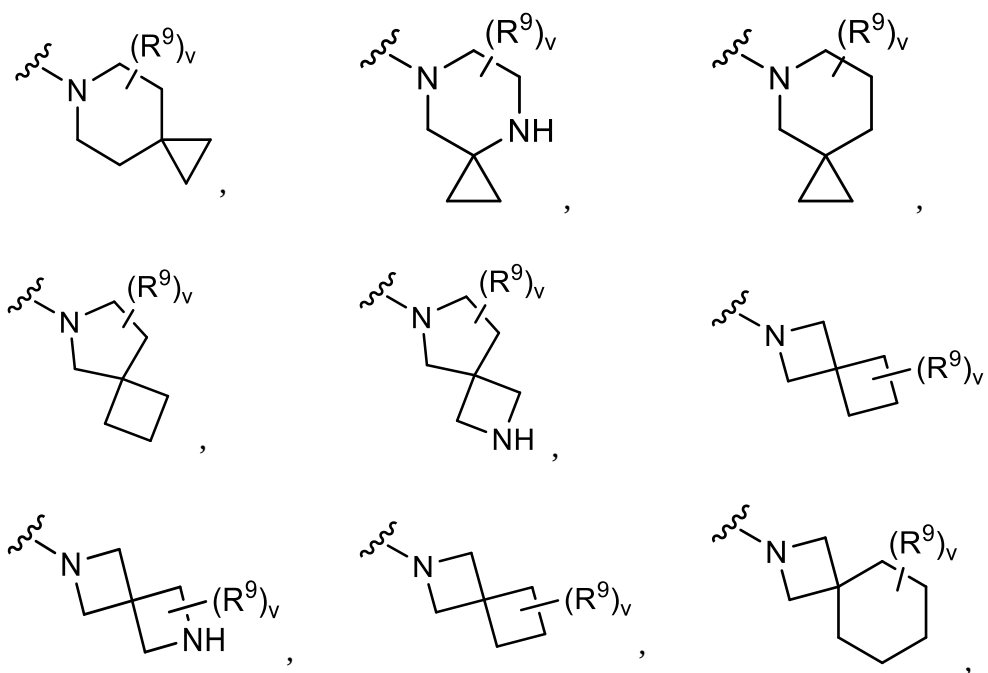
[00183] En otras modalidades, el grupo bicíclico fusionado está sustituido con fenilo o fenil (alcanoilo C_1 - C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di(alquil C_1 - C_3)amino.

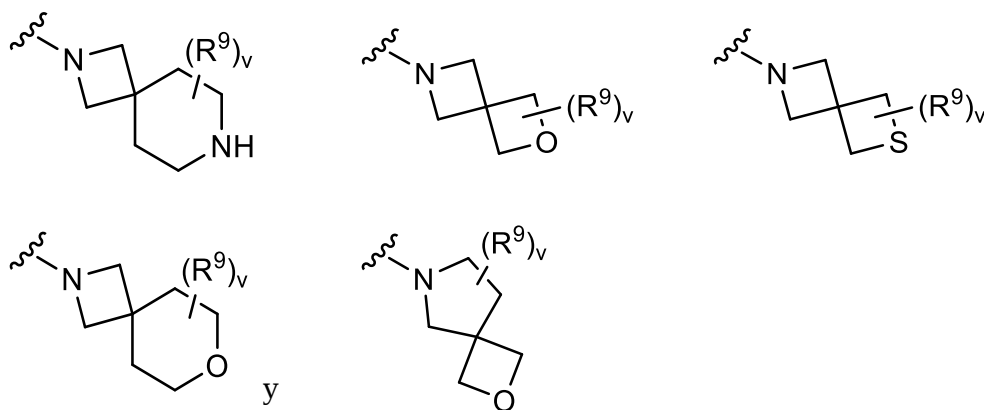
[00184] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras

partes del presente documento, R₇ y R₈, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos nitrógenos en el anillo y solo átomos de nitrógeno como heteroátomos, y

el grupo heterociclilo forma un sistema de anillo espirado que tiene hasta 10 miembros de anillo en total, con un átomo de carbono del grupo heterociclilo monocíclico y átomos adicionales de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde en donde el sistema de anillo espirocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 grupos R⁹, en donde cada R⁹ es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, ciano, hidroxilo, oxo, halógeno, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, mono- o di-(alquil C₁-C₆)amino, o fenilo o fenil(alcanoilo C₁-C₃), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, hidroxilo, ciano, amino, o mono- o di-(alquil C₁-C₃)amino.

[00185] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un sistema de anillos espirocíclico que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente nitrógeno y oxígeno, y hasta 10 miembros de anillo en total. El sistema de anillos espirocíclico está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R⁹. Ejemplos de tales sistemas de anillos espirocíclicos opcionalmente sustituidos son





donde cada v representa 0, 1, 2, 3 o 4, y los grupos R^9 pueden estar en cualquiera de los anillos.

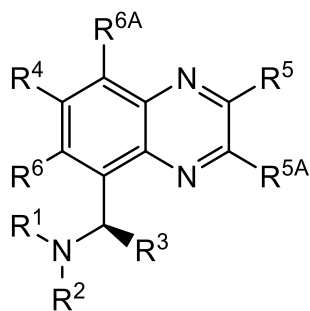
[00186] En ciertas modalidades, el sistema de anillos espirocíclico está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_3 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_3 o halógeno.

[00187] En ciertas modalidades, el sistema de anillos espirocíclico está sustituido independientemente con 1, 2, 3 o 4 halógenos. En ciertas modalidades, los halógenos son independientemente átomos de flúor o átomos de cloro. En otras modalidades, los halógenos son átomos de flúor.

[00188] En ciertas modalidades, el sistema de anillos espirocíclico está sustituido con fenilo o fenil (alcanoilo C_1 - C_3), en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, amino o mono- o di(alquil C_1 - C_3)amino.

[00189] En ciertas modalidades de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (II-A) o fórmula (III-A), como se describe en otras partes del presente documento, R^9 es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados son pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, oxazolilo e isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cuatro alquilos C_1 - C_3 , alcoxi C_1 - C_3 , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, amino o mono- o di(alquil C_1 - C_3)amino.

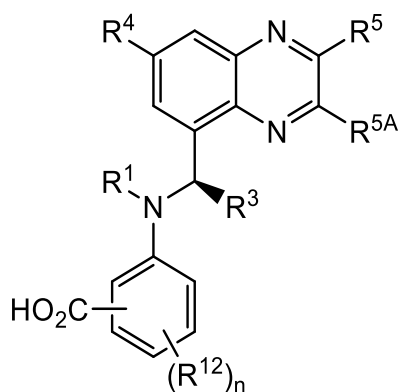
[00190] En ciertas modalidades, la orientación estereoquímica en R^3 es tal que el compuesto tiene una designación estereoquímica “R” en dicha posición, de acuerdo con las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Así, por ejemplo, el compuesto corresponde a fórmula (I-1):



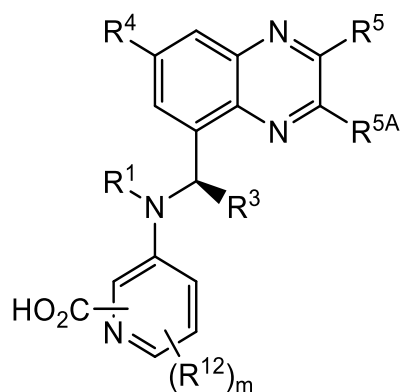
(I-1)

en donde los grupos se definen como se indicó anteriormente para fórmula (I).

[00191] En ciertas modalidades de fórmula (I) o fórmula (IV), como se describe en otras partes del presente documento, el compuesto corresponde a fórmula (II-A-1) o (III-A-1)



(II-A-1)

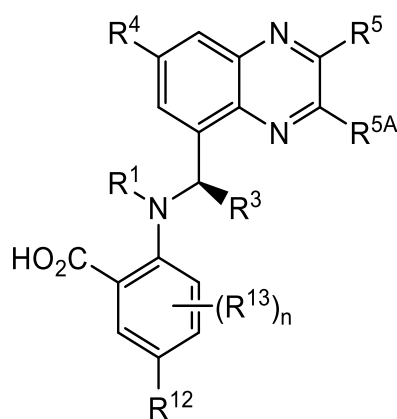


(III-A-1)

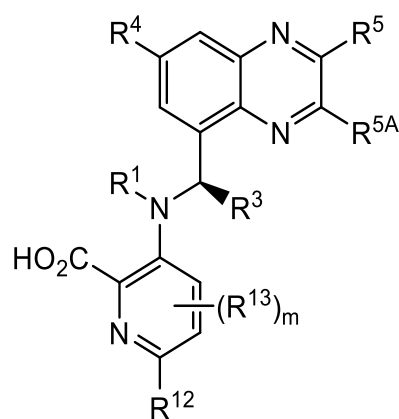
en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

m es 0, 1, 2 o 3.

[00192] En ciertas modalidades de fórmula (I), el compuesto corresponde a fórmula (II-A-1.1) o (III-A-1.1)



(II-A-1.1)



(III-A-1.1)

en donde

cada R^{13} es independientemente alquilo C_1 - C_4 , $-OR^B$, $-C(O)OR^B$, (alquil C_1 - C_3)- OR^B , $-C(O)N(R^B)_2$, ciano o halógeno;

cada R^B es independientemente H, alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_6 ;

cada R^{12} es independientemente alquilo C_1 - C_4 , $-OR^A$, $-C(O)OR^A$, (alquil C_1 - C_3)- OR^A , $-C(O)N(R^A)_2$, ciano o halógeno;

cada R^A es independientemente H, alquilo C_1 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_6 ;

n es 0, 1, 2 o 3; y

m es 0, 1 o 2.

[00193] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^{12} es ciano o halógeno. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^{12} es ciano. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), R^{12} es flúor, cloro o bromo. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), R^{12} es flúor o cloro. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), R^{12} es metilo. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), R^{12} es hidrógeno.

[00194] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo y R^{12} es ciano o halógeno. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo y R^{12} es ciano. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo y R^{12} es flúor, cloro o bromo. En otras modalidades de fórmula (II-A-1.1) o la (III-A-1.1), n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo y R^{12} es flúor o cloro.

[00195] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es metilo, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo,

y

- i. R^{12} es ciano o halógeno;
- ii. R^{12} es ciano;
- iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o
- iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00196] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es metilo, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

- i. R^{12} es ciano o halógeno;
- ii. R^{12} es ciano;
- iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o
- iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00197] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es ciano, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

- i. R^{12} es ciano o halógeno;
- ii. R^{12} es ciano;
- iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o
- iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00198] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es ciclopropilo, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

- i. R^{12} es ciano o halógeno;
- ii. R^{12} es ciano;
- iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o
- iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00199] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es bromo, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

- i. R^{12} es ciano o halógeno;
- ii. R^{12} es ciano;

iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o

iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00200] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es flúor, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

i. R^{12} es ciano o halógeno;

ii. R^{12} es ciano;

iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o

iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00201] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es cloro, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

i. R^{12} es ciano o halógeno;

ii. R^{12} es ciano;

iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o

iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00202] En ciertas modalidades de fórmula (II-A-1.1) y fórmula (III-A-1.1), R^5 es trifluorometilo, n y m son 1, R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo, y

i. R^{12} es ciano o halógeno;

ii. R^{12} es ciano;

iii. R^{12} es flúor, cloro o bromo; o

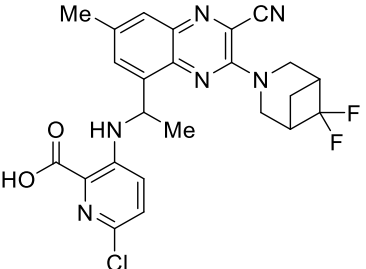
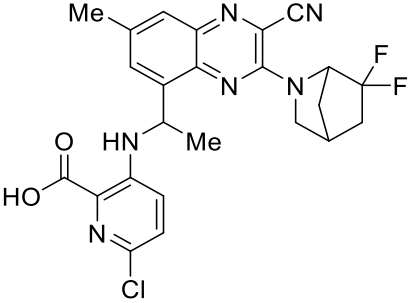
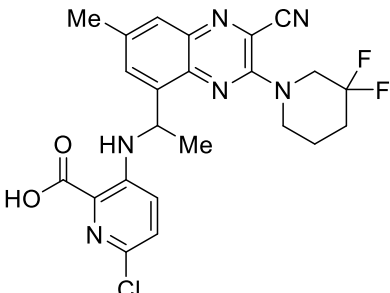
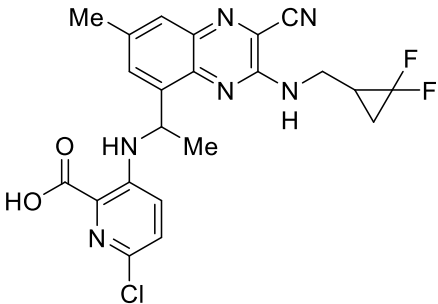
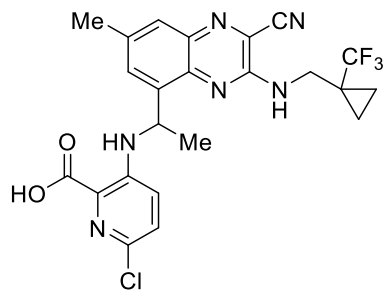
iv. R^{12} es flúor o cloro.

[00203] En ciertas modalidades de fórmula (I), R^5 es un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros. En estas modalidades, el grupo heterociclilo puede estar conectado al sistema de anillos principal a través de un átomo de carbono del anillo heterociclilo. Ejemplos de tales

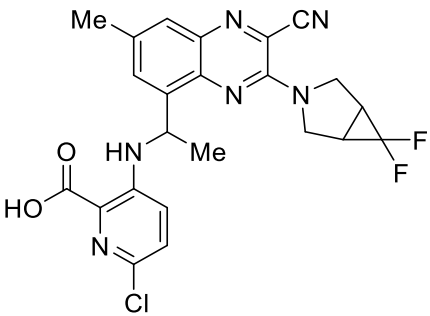
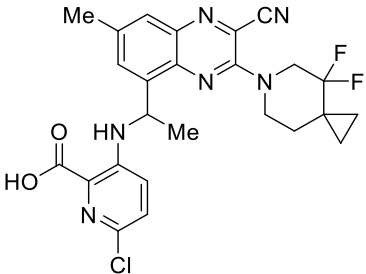
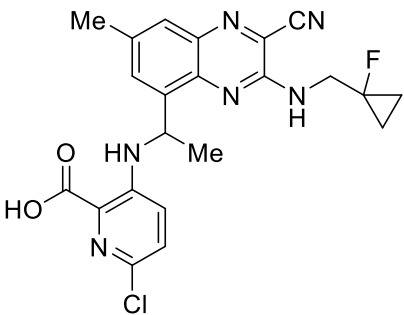
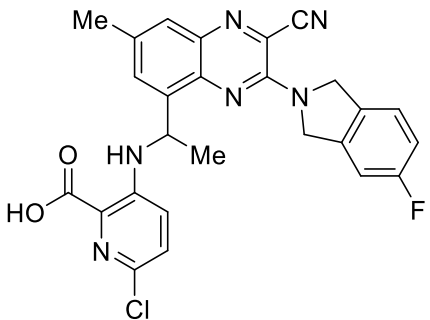
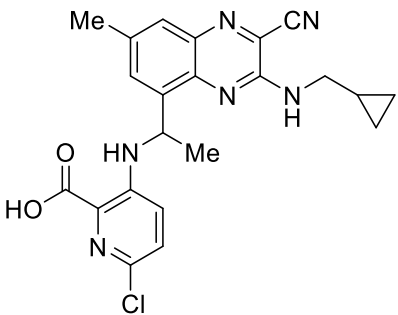
grupos son tetrahidrofurano-3-il, tetrahidro-2H-pirano-2-il, morfolin-2-il, piperidin-4-il, 3,6-dihidro-2H-pirano-4-il y tetrahidro-2H-pirano-4-il.

[00204] En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (IV) se selecciona entre:

Nombre	Estructura
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

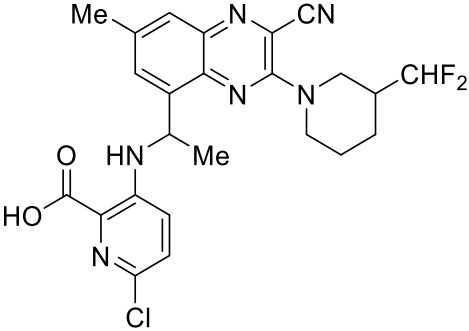
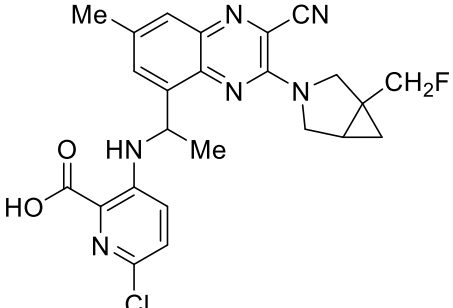
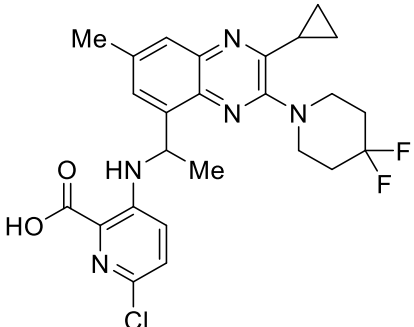
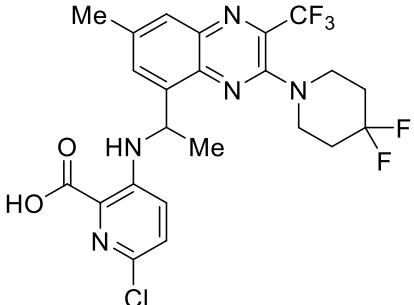
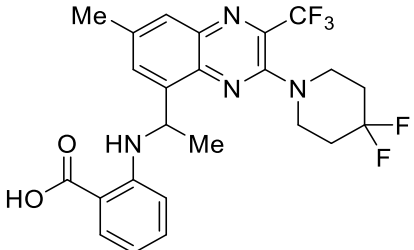
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

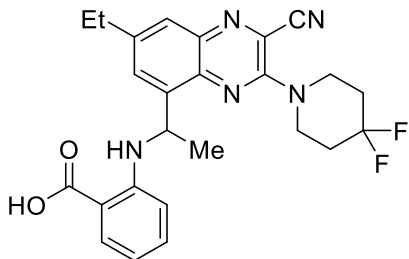
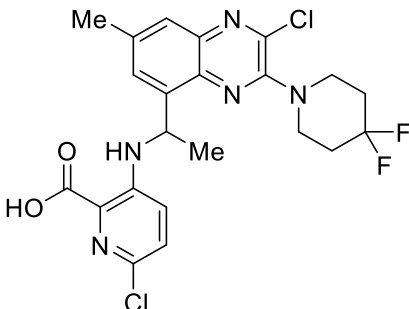
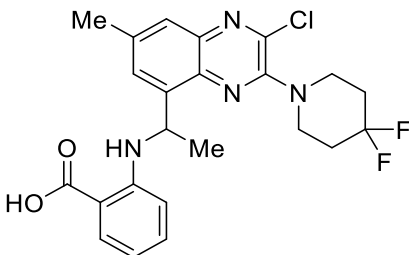
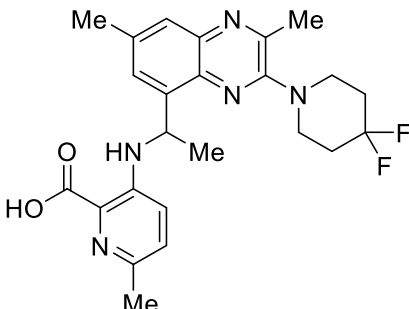
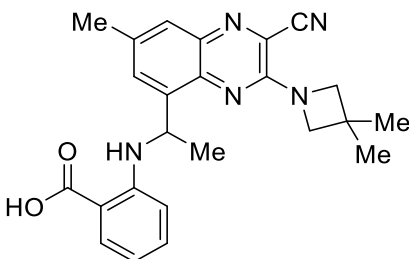
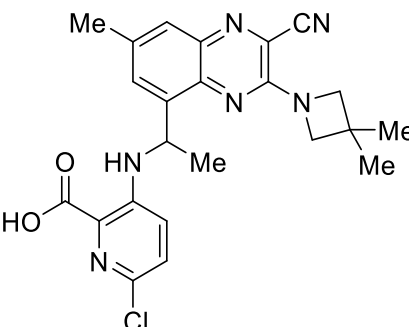
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5-fluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

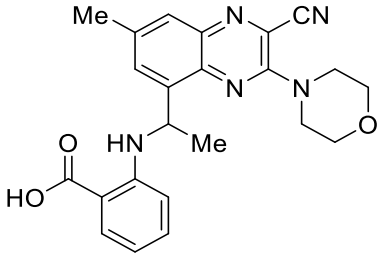
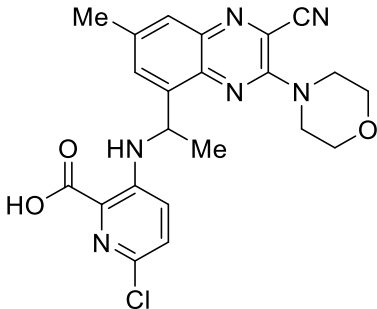
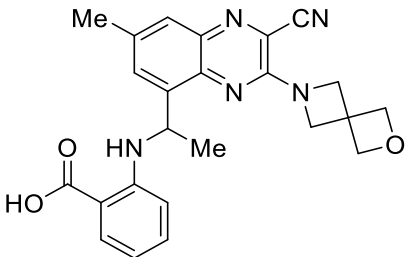
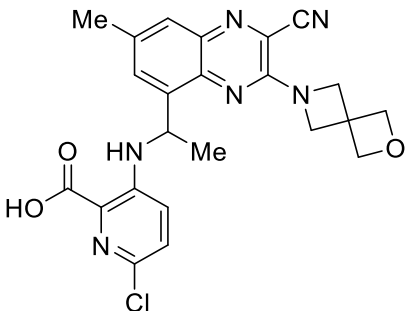
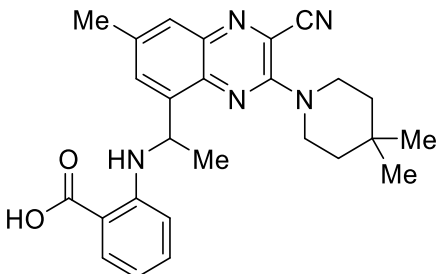
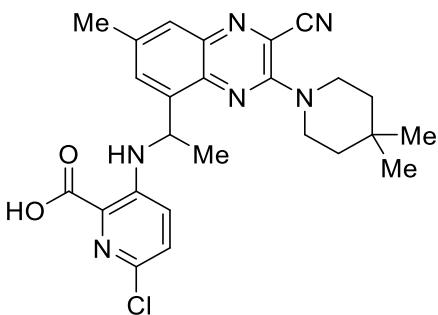
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-fluoro-3-(4-fluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2,7-diciano-3-(4-fluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2,7-diciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

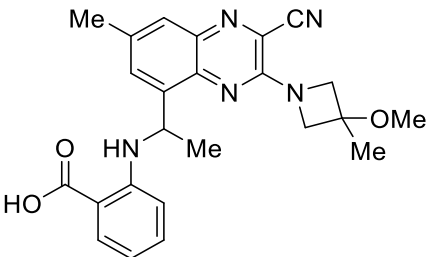
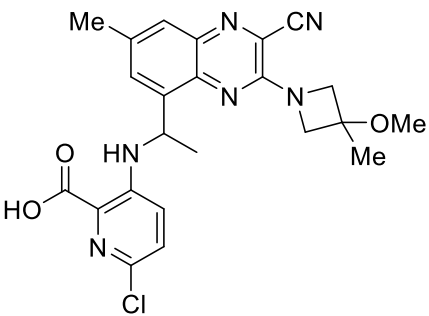
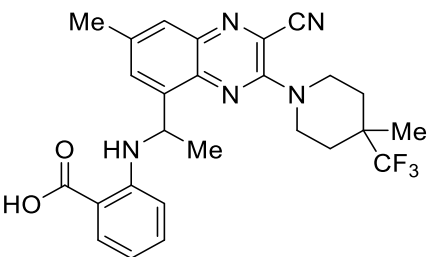
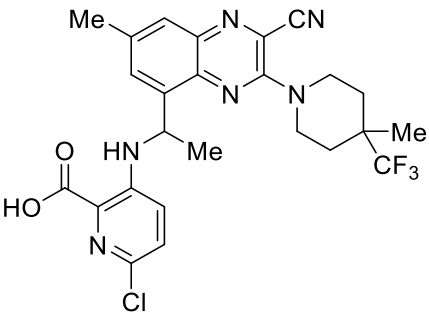
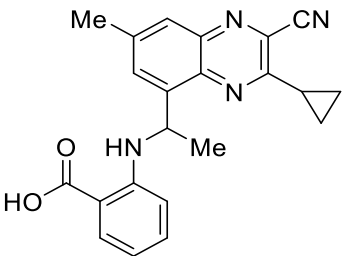
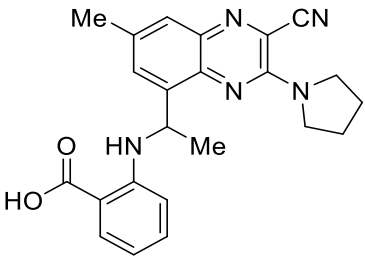
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metoxiquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

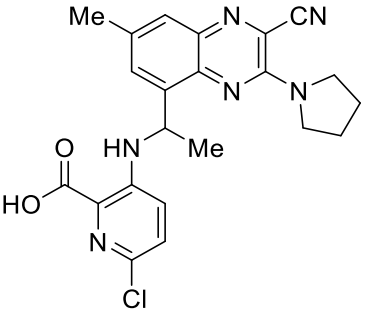
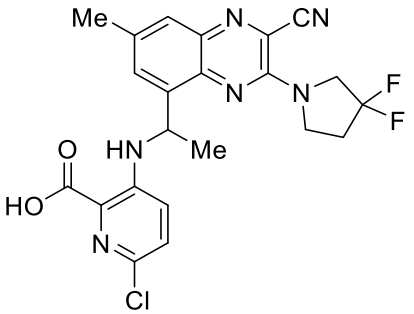
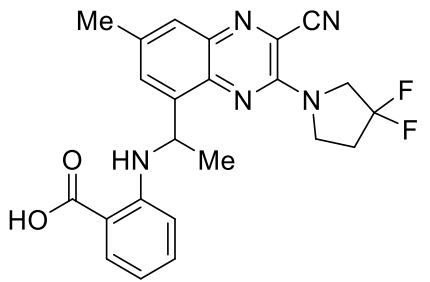
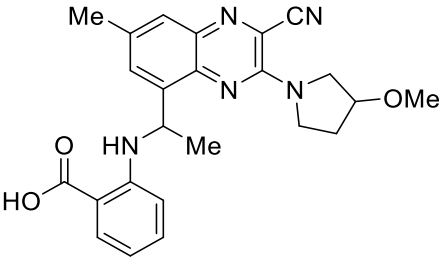
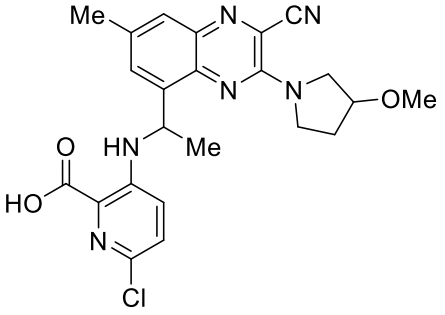
ácido 5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	
ácido 2-cloro-5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-3-carboxílico	
ácido 3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-2-carboxílico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-(difluorometil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-(fluorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

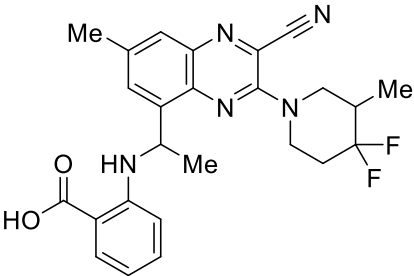
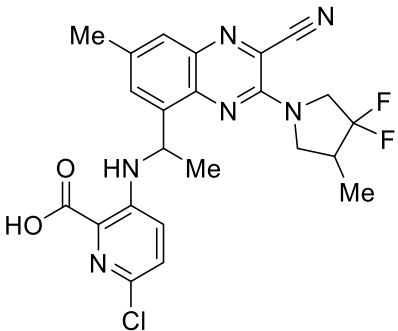
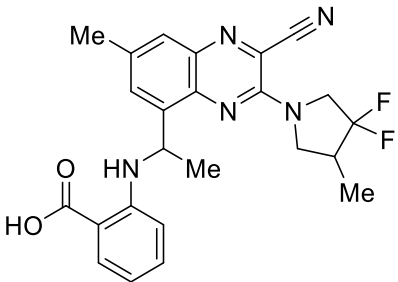
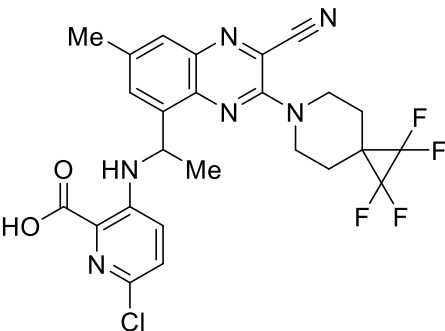
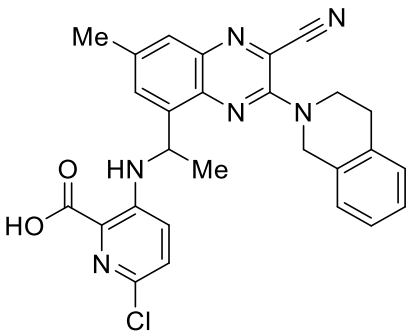
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-etilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

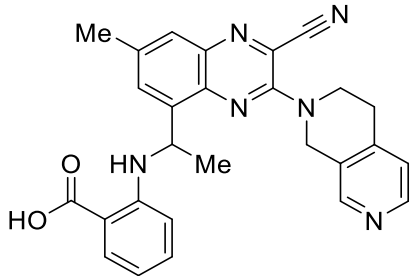
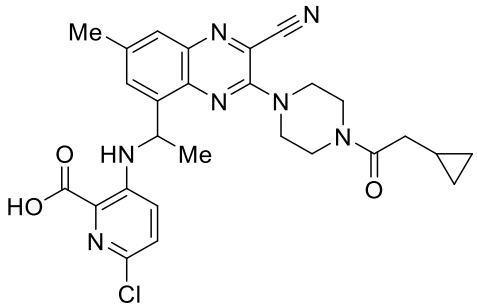
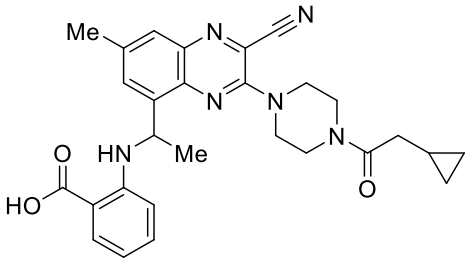
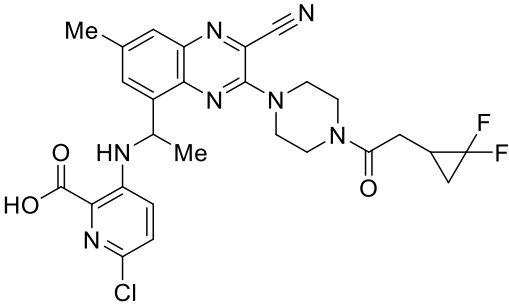
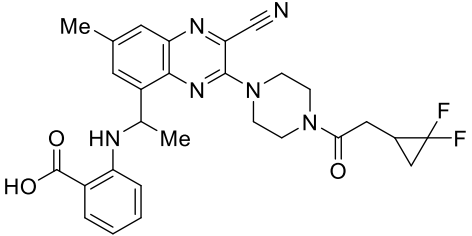
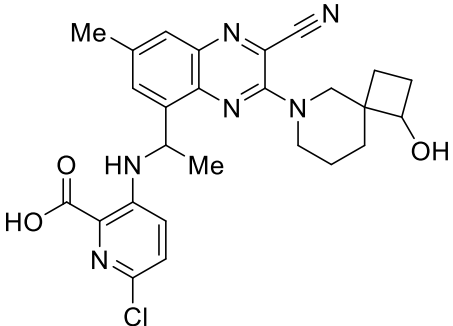
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-(2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-(2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

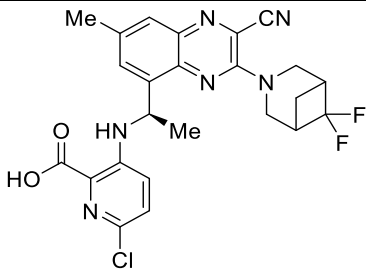
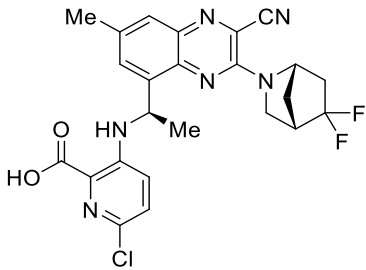
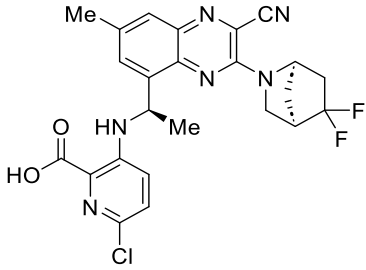
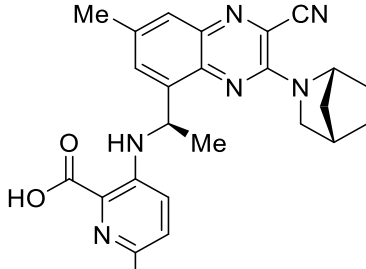
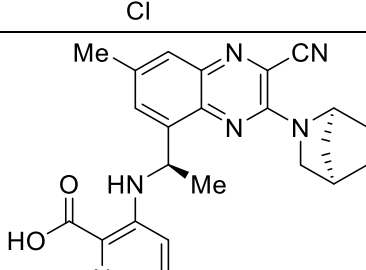
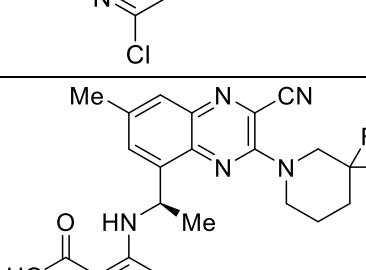
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(2-oxopiperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

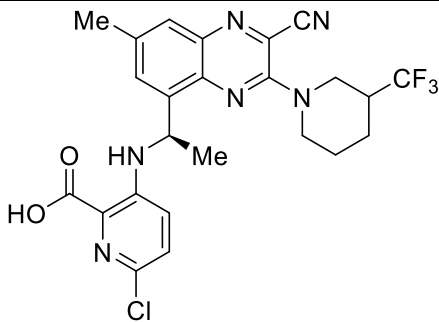
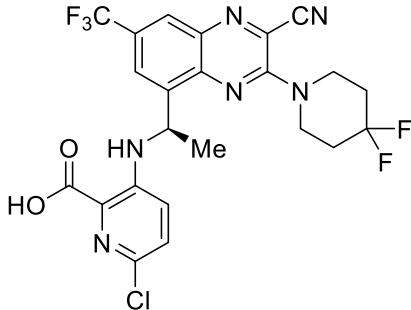
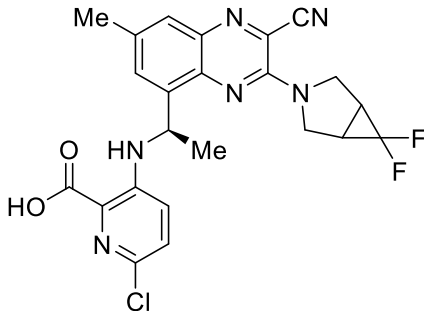
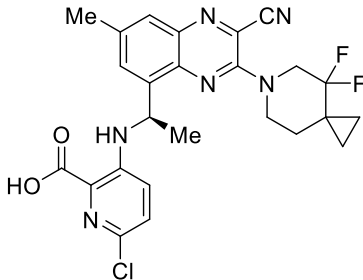
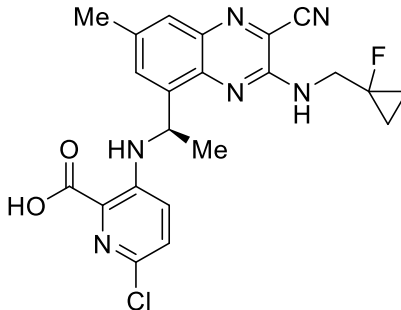
ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.	

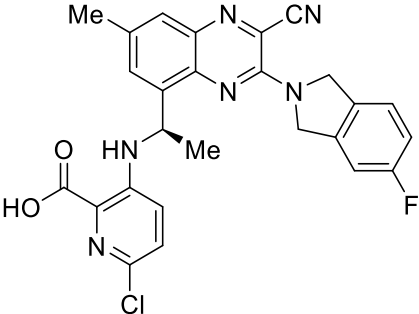
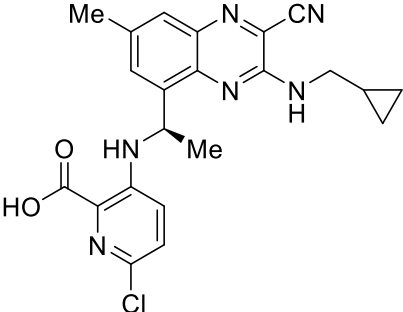
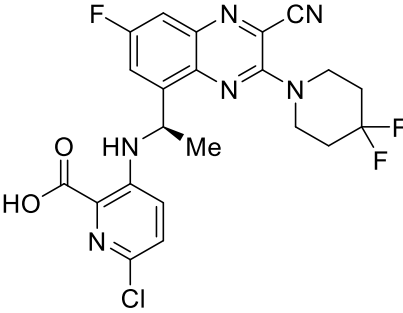
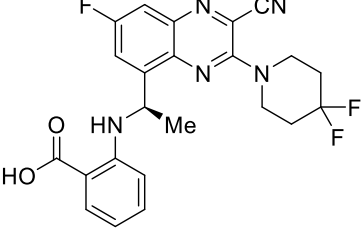
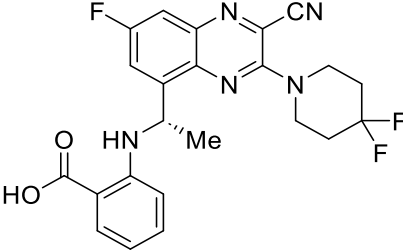
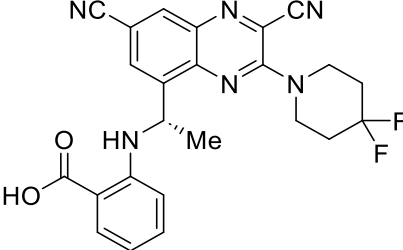
[00205] En una modalidad, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:

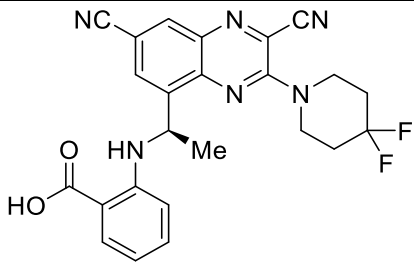
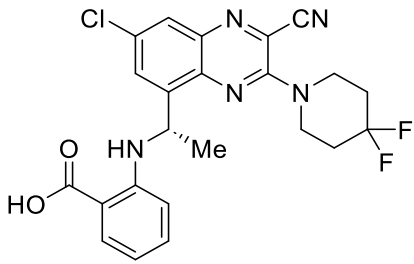
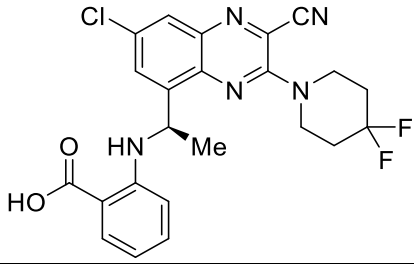
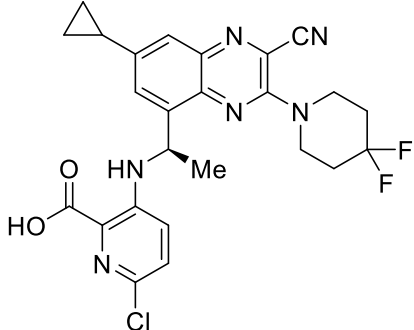
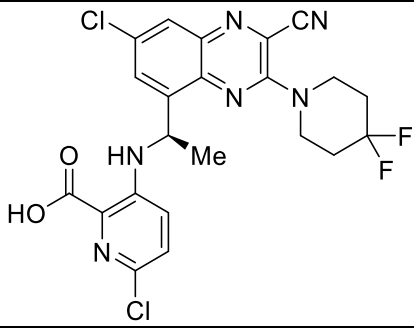
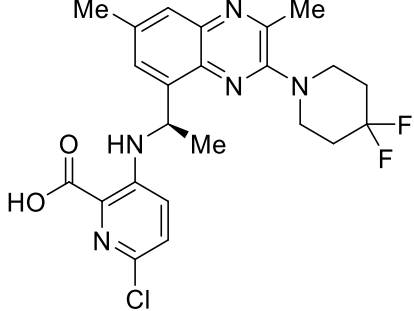
Nombre	Estructura
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>S</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5,5-difluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6,6-difluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-6,6-difluoro-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

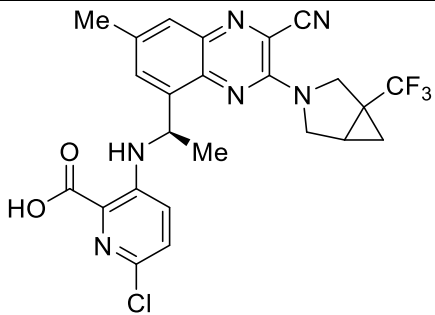
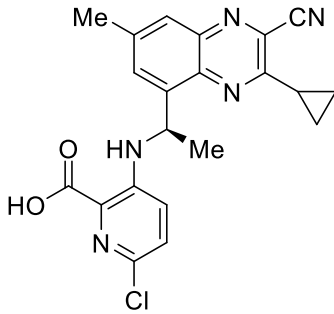
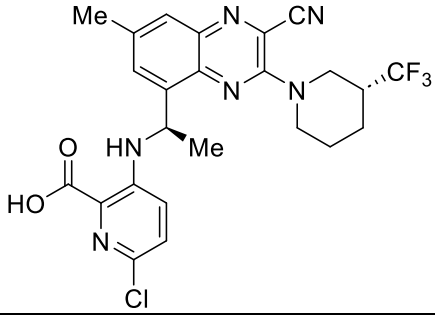
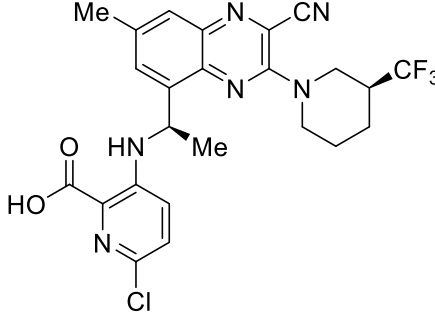
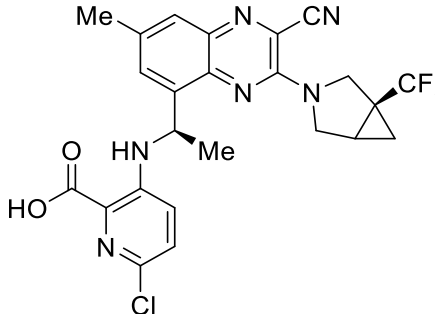
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((<i>S</i>)-2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((<i>R</i>)-2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2.3]hexan-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

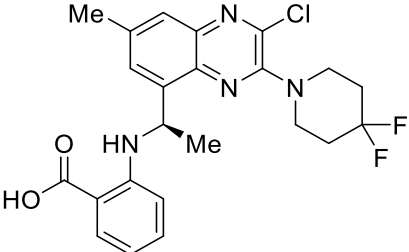
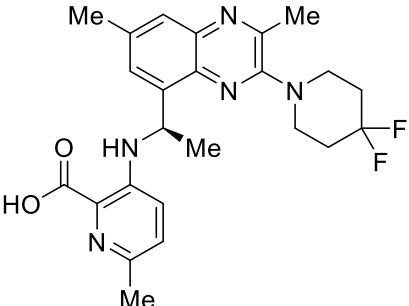
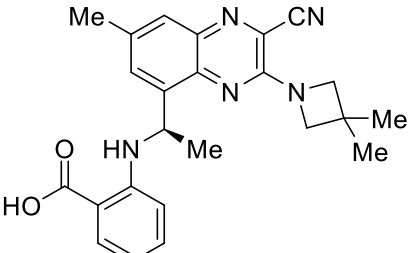
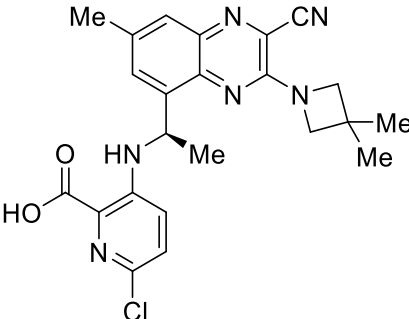
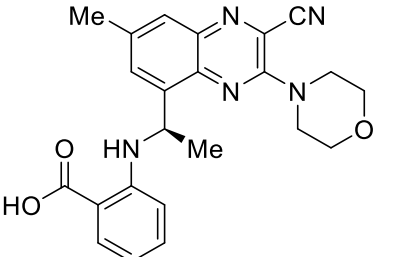
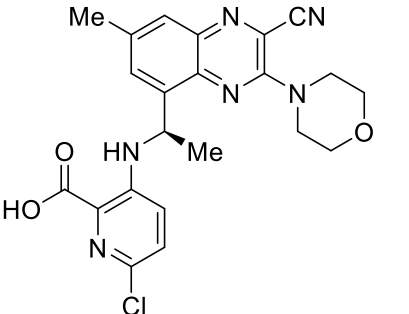
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5-fluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>S</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>S</i>)-ácido 2-((1-(2,7-diciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

(R)-ácido 2-((1-(2,7-diciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(S)-ácido 2-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 2-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

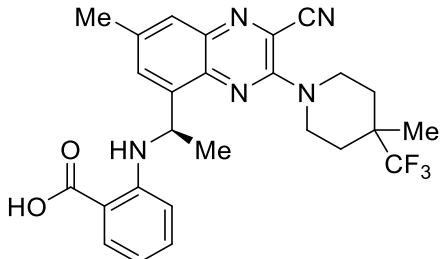
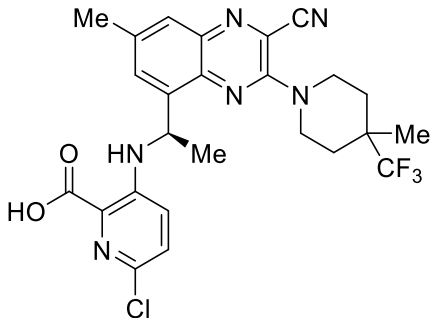
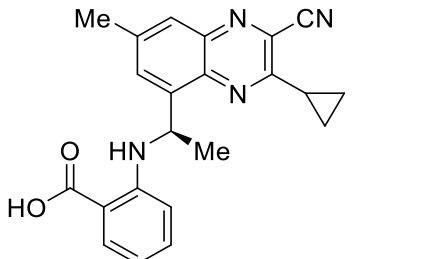
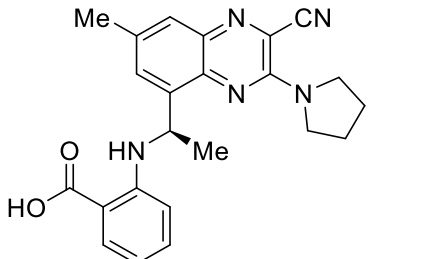
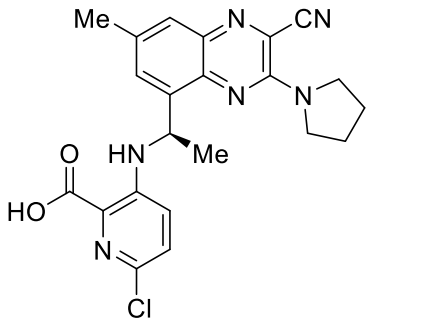
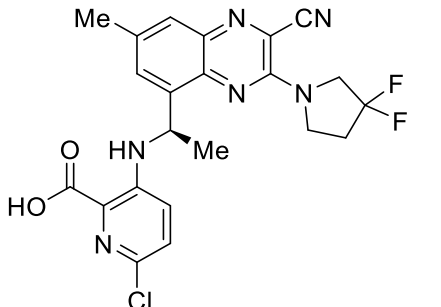
(R)-ácido 2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metoxiquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	
(R)-ácido 2-cloro-5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-3-carboxílico	
(R)-ácido 3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-2-carboxílico	

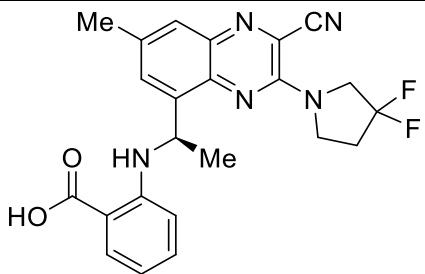
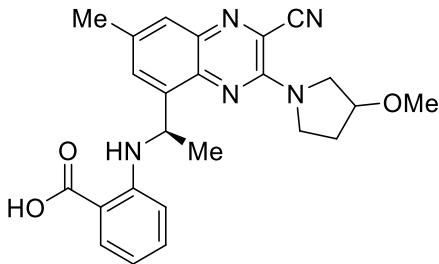
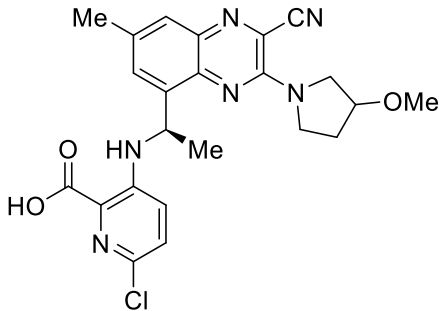
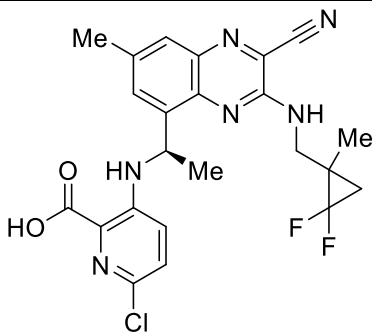
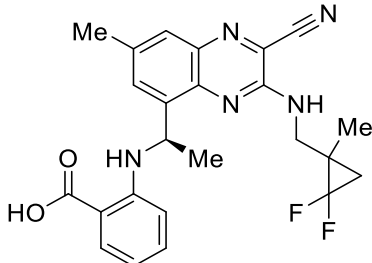
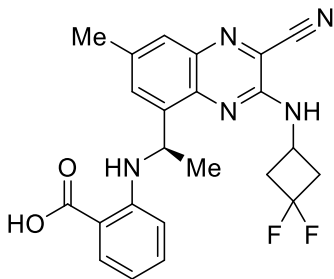
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>R</i>)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>S</i>)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1 <i>S</i>)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

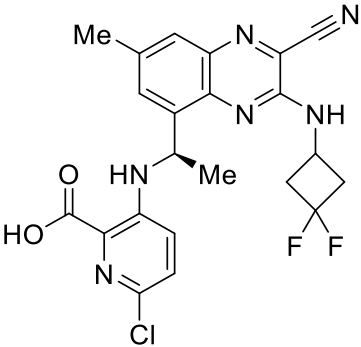
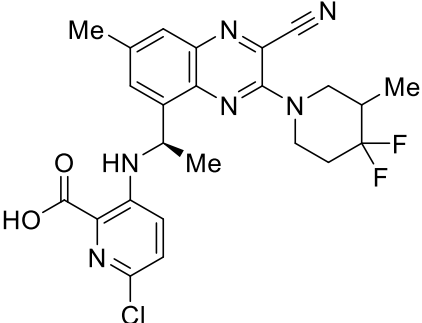
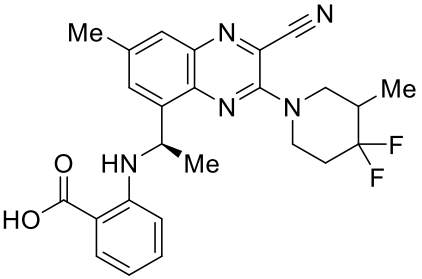
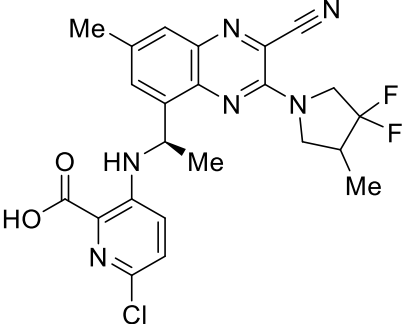
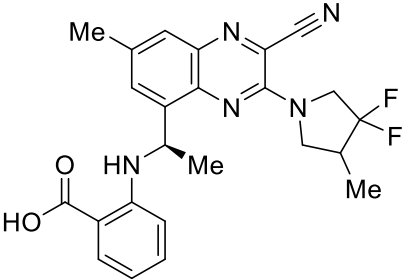
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1 <i>R</i>)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-etilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

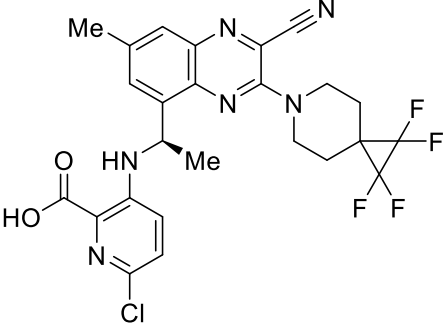
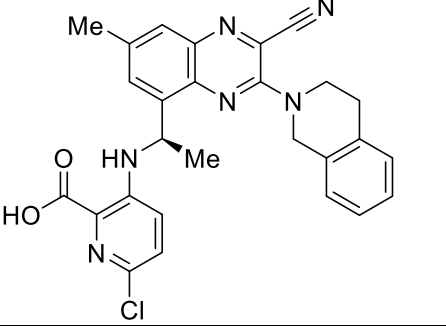
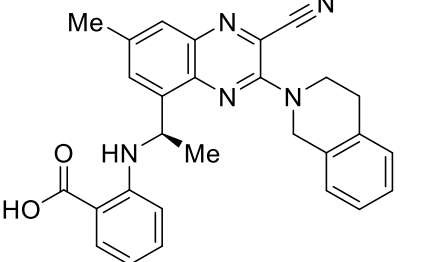
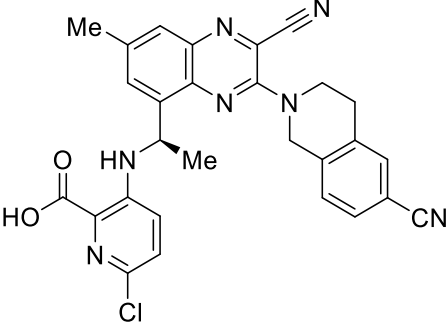
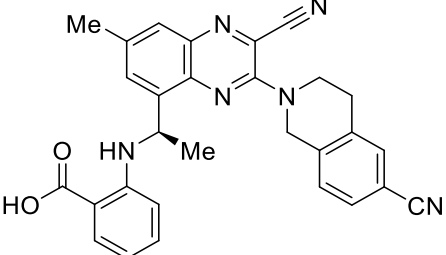
(R)-ácido 2-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

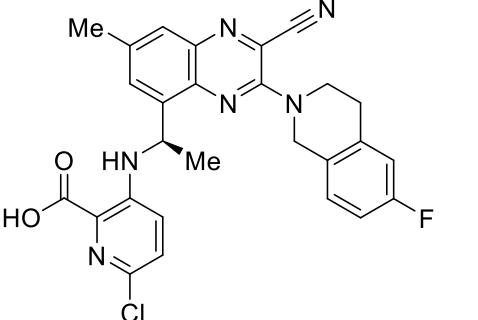
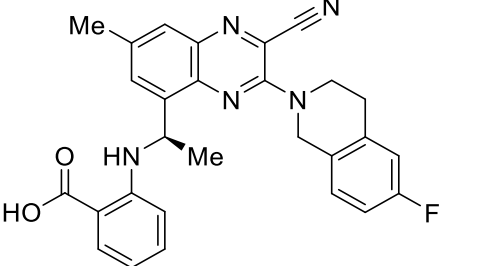
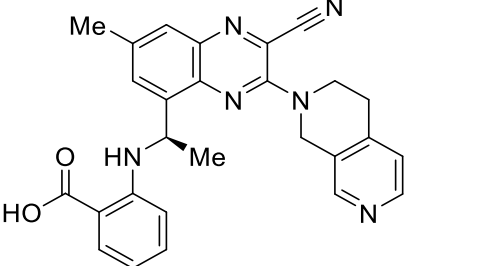
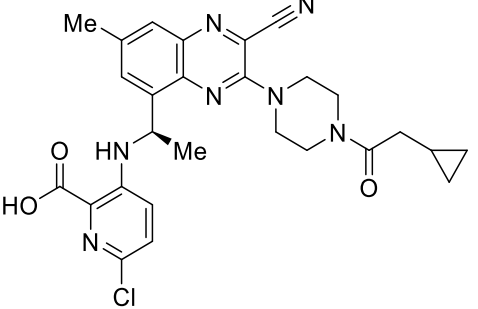
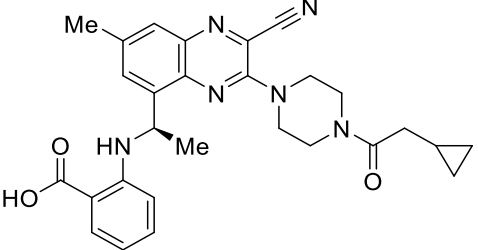
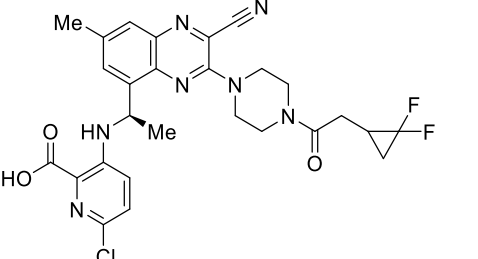
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidín-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

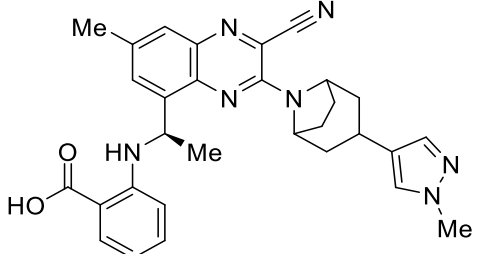
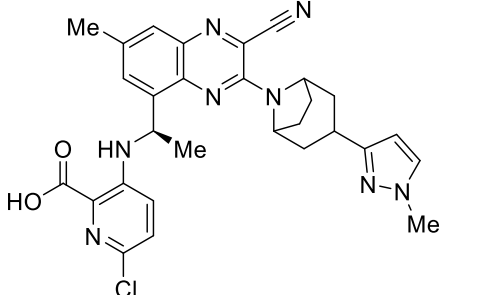
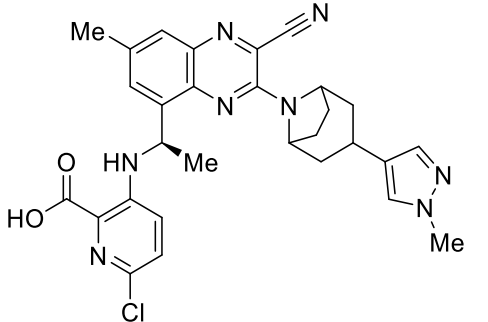
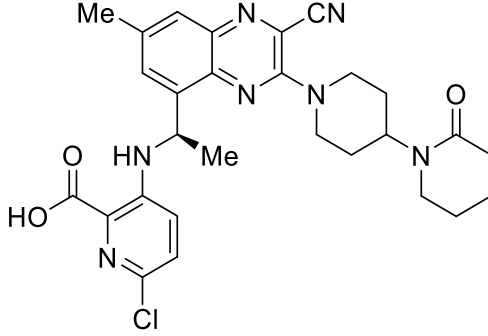
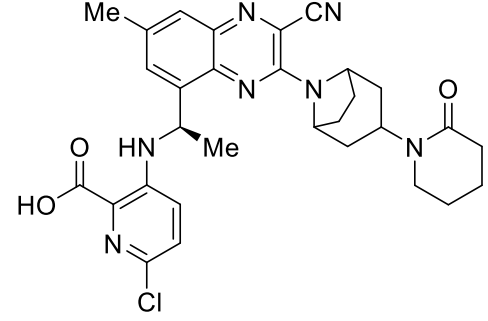
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

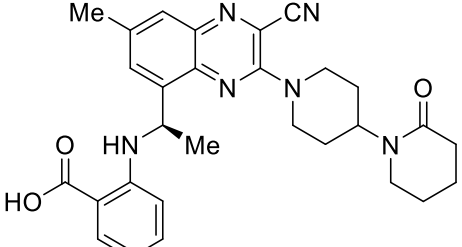
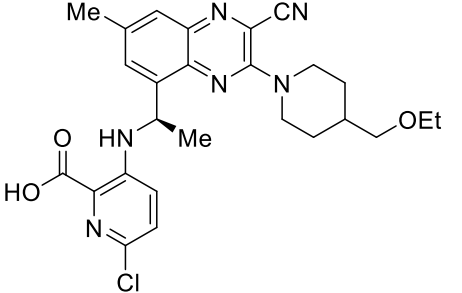
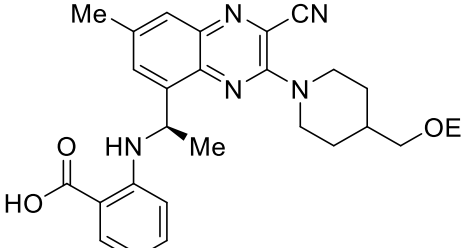
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[2.5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-(2-(2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-(2-(2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

ácido 2-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(<i>R</i>)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(2-oxopiperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
(R)-ácido 6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
(R)-ácido 2-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.	

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

[00206] Los compuestos de fórmula I pueden formularse en composiciones farmacéuticas.

[00207] En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PI3Kα según la invención y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención pueden formularse por cualquier método bien conocido en la técnica y pueden prepararse para su administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En ciertas modalidades, la administración preferiblemente es por vía oral.

[00208] Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. Como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico, como una célula, cultivo celular, tejido u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del(os) ingrediente(s)

activo(s). Así, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[00209] Como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados arriba y presentan efectos toxicológicos indeseados mínimos o nulos. Ejemplos de tales sales incluyen, sin limitarse a ellas, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, etc.), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, oxálico, tartárico, succínico, málico, ascórbico, benzoico, tánico, pamoico, algínico, poliglutámico, naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico y poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+Z^-$, en donde R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, --O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tales como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandelato, benzilato y difenilacetato).

[00210] El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin causar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis del compuesto activo para todas las condiciones mencionadas está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, preferiblemente 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Una dosis tópica típica estará en el intervalo de 0,01-3 % p/p en un vehículo adecuado. El intervalo de dosis eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse con base en el peso del compuesto progenitor que deba administrarse. Si el derivado exhibe actividad por sí mismo, la dosis eficaz puede estimarse como arriba usando el peso del derivado, u otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

[00211] Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención pueden utilizarse en los métodos descritos en este documento.

[00212] MÉTODOS DE USO

[00213] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere, en general, a métodos para tratar el cáncer. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K (p. ej., inhibidor de PI3K α o inhibidor de la mutante PI3K α H1047R).

[00214] En ciertas modalidades, el inhibidor de PI3K (p. ej., inhibidor de PI3K α o inhibidor de la mutante PI3K α H1047R) es un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc) o una de sus sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables. En modalidades particulares, el inhibidor de PI3K comprende un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

[00215] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto obtenible mediante, u obtenido por un método de preparación de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un método que comprende uno o más pasos descritos en los Esquemas).

[00216] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), o una de sus sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00217] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un intermedio como se describe en este documento, adecuado para su uso en un método de preparación de un compuesto descrito aquí (p. ej., el intermedio se selecciona de los intermedios descritos en los Ejemplos).

[00218] En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de modular la actividad de PI3K (p. ej., PI3K α) (p. ej., *in vitro* o *in vivo*), que comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), o una de sus sales, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables.

[00219] En modalidades particulares, la PI3K asociada con la enfermedad o trastorno presenta la mutación H1047R. Por ejemplo, en ciertas modalidades descritas en otra parte del presente documento, los compuestos tienen una alta selectividad para inhibir la PI3K α mutada H1047R en comparación con la PI3K α de tipo silvestre. Este hallazgo inesperado sugiere que ciertos compuestos pueden permitir una inhibición dirigida de PI3K α con un mecanismo de unión novedoso comparado con los inhibidores convencionales de PI3K α de tipo silvestre. Sin desear quedar vinculados por una teoría, la PI3K α con mutación H1047R presenta una modificación distante del sitio activo de la PI3K α de tipo silvestre. En consecuencia, se cree que

los compuestos selectivos para PI3K α H1047R sobre PI3K α de tipo silvestre no se unen fuertemente al sitio activo de PI3K α , sino que, ventajosamente, se dirigen a otros bolsillos de unión. Dado que se considera que el sitio activo de las proteínas tipo PI3K está mejor conservado entre distintas variantes, los compuestos que se unen en una posición diferente del sitio activo pueden proporcionar alta selectividad para la inhibición de PI3K α frente a otras proteínas PI3K, como PI3K β .

[00220] En otro aspecto, se proporcionan métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar a un paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, sus sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00221] Las composiciones y métodos proporcionados en este documento pueden utilizarse para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres, incluidos tumores como próstata, mama, cerebro, piel, cérvix, testículo, etc. Más particularmente, los cánceres que pueden tratarse incluyen, sin limitarse a ellos, astrocíticos, de mama, cervical, colorrectal, endometrial, esofágico, gástrico, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, pulmonar, oral, ovárico, prostático y tiroideo, así como sarcomas. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (escamocelular, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilms (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma escamocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Vía biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Hueso: sarcoma

osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor de células gigantes maligno, cordoma, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningeosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-teca, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma escamocelular, sarcoma botrioide (rabdomyosarcoma embrionario)), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. En ciertas modalidades, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).

[00222] En una modalidad, el cáncer se selecciona de carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de cabeza y cuello.

[00223] En otra modalidad, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial uterino, adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma gástrico, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, adenocarcinoma esofágico, carcinoma vesical, carcinoma escamocelular de pulmón, glioma cerebral, carcinoma adrenocortical, carcinoma hepatocelular, sarcoma, adenocarcinoma de próstata, carcinoma renal de células, adenocarcinoma pulmonar, cistadenocarcinoma ovárico, glioblastoma multiforme y melanoma.

[00224] Así, en ciertas modalidades, esta divulgación proporciona métodos de

tratamiento del cáncer que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de KRAS a un paciente que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de mama, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial uterino, adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, adenocarcinoma esofágico, carcinoma de vejiga, carcinoma de células escamosas de pulmón, glioma cerebral, carcinoma adrenocortical, carcinoma hepatocelular hepático, sarcoma, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células renales, adenocarcinoma pulmonar, cistoadenocarcinoma ovárico, glioblastoma multiforme y melanoma.

[00225] En otras modalidades, se proporcionan métodos que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor selectivo de KRAS mutante a un paciente que lo necesita, en donde el cáncer es cáncer de mama, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial uterino, adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, adenocarcinoma esofágico, carcinoma de vejiga, carcinoma de células escamosas de pulmón, glioma cerebral, carcinoma adrenocortical, carcinoma hepatocelular hepático, sarcoma, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células renales, adenocarcinoma pulmonar, cistoadenocarcinoma ovárico, glioblastoma multiforme y melanoma.

[00226] En otra modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con un inhibidor de KRAS, en donde el cáncer es cáncer de mama, carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrial uterino, adenocarcinoma colorrectal, adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, colangiocarcinoma, adenocarcinoma esofágico, carcinoma de vejiga, carcinoma de células escamosas de pulmón, glioma cerebral, carcinoma adrenocortical, carcinoma hepatocelular hepático, sarcoma, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de células renales, adenocarcinoma pulmonar, cistoadenocarcinoma ovárico, glioblastoma multiforme y melanoma.

[00227] La concentración y la vía de administración al paciente variarán dependiendo del cáncer a tratar. Los compuestos, sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los comprenden también pueden coadministrarse con otros compuestos antineoplásicos, p. ej., quimioterapia, o usarse en combinación con otros tratamientos, como radioterapia o intervención quirúrgica, ya sea como adyuvante antes de la cirugía o posoperatoriamente.

[00228] La presente divulgación proporciona métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno en el que PI3K desempeña un papel, mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PI3K. Los métodos de la presente divulgación pueden usarse en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos dependientes de PI3K.

[00229] En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es un cáncer (p. ej., cáncer de mama, cánceres cerebrales, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer gástrico, leucemia, linfoma, sarcoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de piel y cáncer de cabeza y cuello). En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno asociado a PI3K incluye, sin limitarse a ello, síndrome de CLOVES (sobrecrecimiento lipomatoso congénito, malformaciones vasculares, nevos epidérmicos, escoliosis/síndrome esquelético y medular), síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS), cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer escamocelular esofágico, carcinoma escamocelular cervical, adenocarcinoma cervical, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma urotelial de vejiga, glioblastoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer esofagogástrico, tumor de vaina nerviosa, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, melanoma, adenocarcinoma esofagogástrico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de próstata, carcinoma fibrolamelar, carcinoma hepatocelular, glioma difuso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, linfoma de células B, mesotelioma, carcinoma adrenocortical, carcinoma renal no de células claras, carcinoma renal de células claras, carcinoma de células germinales, tumor tímico, feocromocitoma, tumor neuroepitelial misceláneo, cáncer de tiroides, leucemia y glioma encapsulado.

[00230] Los detalles de la divulgación se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos en la práctica o evaluación de la presente divulgación, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetivos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares incluyen también el plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona experta en la materia a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria se incorporan por referencia en su totalidad.

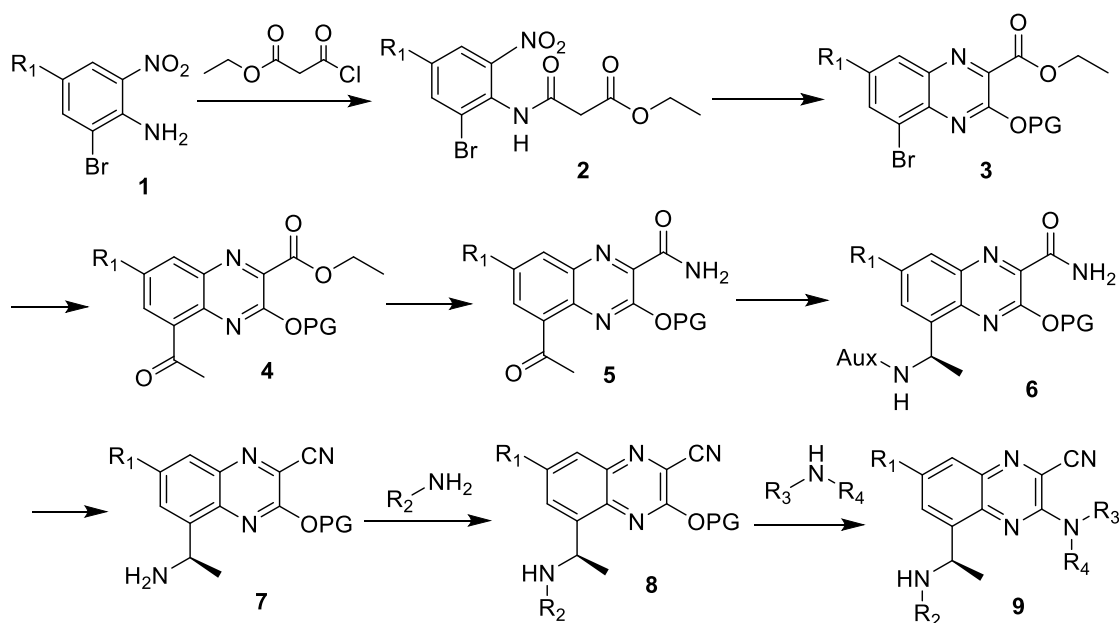
ESQUEMAS GENERALES DE REACCIÓN, INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

[00231] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando reactivos e intermedios comercialmente disponibles mediante los métodos sintéticos y esquemas de reacción descritos en este documento, o pueden prepararse empleando otros reactivos y métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia.

[00232] Cuando se haga referencia al “primer enantiómero en eluir” o al “segundo enantiómero en eluir”, salvo indicación específica en contrario, no se ha determinado la estereoquímica específica de dichos enantiómeros y cualquier estereoquímica representada en las estructuras de los compuestos correspondientes se ha asignado de forma arbitraria.

[00233] Por ejemplo, intermedios para preparar compuestos y compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse conforme a los Esquemas Generales de Reacción 1 y 2:

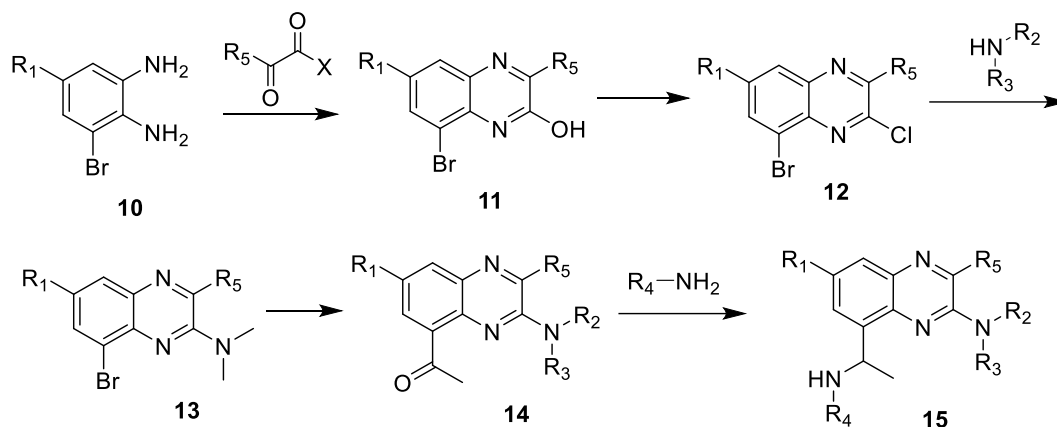
Esquema General de Reacción I



[00234] Para el Esquema General de Reacción I, el compuesto 9 es un ejemplo de fórmula (I). En este Esquema General de Reacción I, 1 puede someterse a formación de enlace amida con un ácido activado o cloruro de ácido en presencia de una base adecuada como trietilamina o diisopropiletilamina para proporcionar el compuesto 2. En presencia de una base adecuada como etóxido de sodio bajo calentamiento, puede lograrse la condensación al N-óxido de quinoxalina, seguida de reducción del N-óxido con un reactivo adecuado como tribromuro de

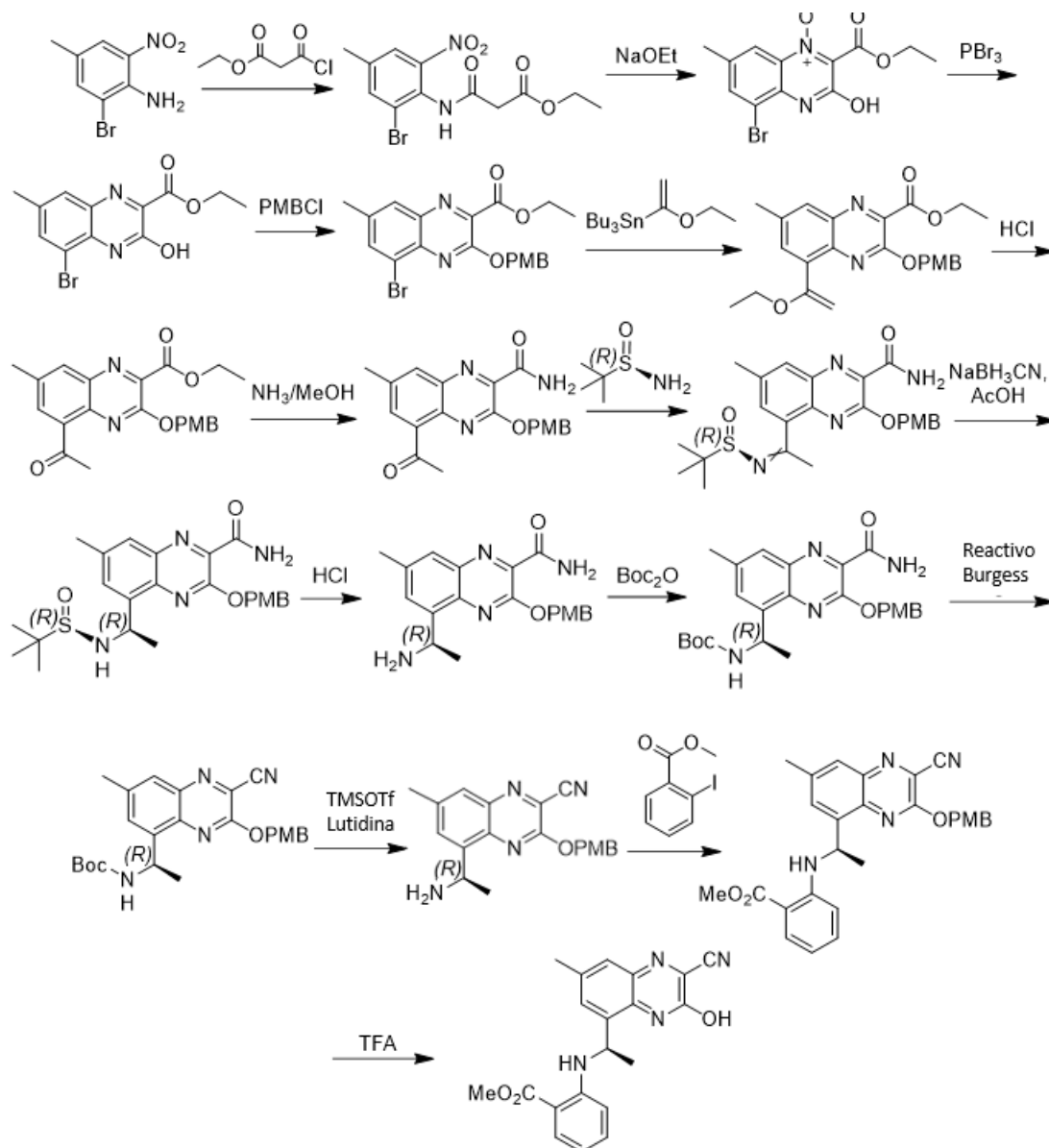
fósforo y protección para obtener el compuesto 3. El bromuro arílico puede convertirse en un grupo acilo mediante una reacción catalizada por paladio, como una reacción de Heck o Stille con un éter vinílico y posterior tratamiento con ácido acuoso para proporcionar el compuesto 4. La ammonólisis puede llevarse a cabo bajo calentamiento en un disolvente adecuado como amoníaco en metanol para preparar el compuesto 5. La condensación de la cetona arílica con una amina portadora de un auxiliar quiral, seguida de reducción al amina bencílica, puede efectuarse mediante reactivos deshidratantes como etóxido de titanio (IV) y reactivos de transferencia de hidruro como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o clorohidruro de zirconoceno. Alternativamente, al compuesto 6 se puede acceder mediante una hidrogenación asimétrica o transferencia de hidrógeno asimétrica, o resolución de la amina racémica. La amida terminal puede convertirse a nitrilo mediante la acción de un reactivo deshidratante como oxiclورو de fósforo o el reactivo de Burgess, y la desprotección de la amina bencílica puede realizarse bajo reactivos ácidos de Brønsted o de Lewis tales como ácido clorhídrico o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, por ejemplo, para acceder al compuesto 7. La amina bencílica puede sustituirse para acceder al compuesto 8 mediante catálisis de paladio o cobre bajo condiciones de Buchwald-Hartwig, Ullmann-Goldberg o Chan-Evans-Lam con un electrófilo o ácido borónico adecuados, disolvente y base. Además, al compuesto 8 también se puede acceder mediante reacciones de sustitución aromática nucleófila no catalizadas con electrófilos adecuados a temperaturas elevadas en presencia de una base adecuada, como diisopropiletilamina. Finalmente, a compuestos como 9 se puede acceder tras la desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante ácido trifluoroacético, y activación subsecuente mediante hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio, oxiclورو de fósforo u otro reactivo activador, y reacción con una amina sustituida en presencia de una base a temperatura ambiente o elevada.

Esquema General de Reacción 2



[00235] Para el Esquema General de Reacción 2, el compuesto 15 es un ejemplo de fórmula (I). En este Esquema General de Reacción 2, 10 puede reaccionar con un α -cetoácido activado, haluro de ácido o 2-oxomalonato en una reacción de condensación para acceder al compuesto 11. Si R_5 es un éster, puede emplearse una ammonólisis usando un disolvente adecuado como amoníaco en metanol a temperaturas elevadas para proporcionar la amida libre. Mediante tratamiento con un reactivo clorante adecuado como oxiclورو de fósforo puede prepararse el compuesto 12. Bajo tales condiciones, la amida terminal se deshidrata para proporcionar un nitrilo en R_5 . El cloruro arílico 12 puede reaccionar con una amina y una base adecuada, como diisopropiletilamina, a temperatura ambiente o elevada para preparar el compuesto 13. Una transformación catalizada por paladio, como una reacción de Heck o un acoplamiento de Stille con un éter vinílico adecuado y tratamiento posterior con un ácido acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico, puede proporcionar el compuesto 14. Una aminación reductora de esta cetona con una amina puede efectuarse con un ácido de Lewis y un donador de hidruro adecuados, como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y borano, u otro reductor de hidruro común, para acceder al compuesto 15. Alternativamente, puede emplearse una secuencia análoga al Esquema General de Reacción 1 para acceder a una amina bencílica quiral mediante condensación con una amina quiral y reducción subsecuente, seguida de una reacción de formación de enlace C-N como Buchwald-Hartwig, acoplamiento Ullmann-Goldberg, acoplamiento Chan-Evans-Lam, alquilación, sustitución aromática nucleófila o aminación reductora para proporcionar el compuesto 15.

INTERMEDIO A



[00236] Paso A: A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (540 g, 2,34 mol, 1,00 eq.) en tolueno (650 ml) se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (422 g, 2,80 mol, 353 ml, 1,20 eq.) a 0 °C, y luego la reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en éter de petróleo (3,00 L). La mezcla se filtró y el sólido del filtro se recolectó para obtener 3-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (790 g, 2,29 mol, 97,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 344,9$.

[00237] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,70$ (br s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00238] Paso B: A una solución de etóxido de sodio (734 ml, 2,17 M, 2,20 *eq.*) en etanol (500 ml) y tetrahidrofurano (1,50 L) se añadió, gota a gota a -30 °C, una solución de 3-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (250 g, 724 mmol, 1,00 *eq.*) en tetrahidrofurano (1,00 L). La reacción se agitó a -30 °C durante 15 minutos. Después de completarse la reacción, la mezcla se vertió lentamente en agua con hielo (5,00 L) a 0 °C. Luego, el pH de la mezcla se ajustó con cloruro de hidrógeno (4 M en agua) hasta pH ~4. La suspensión resultante se filtró y el sólido del filtro se recolectó para obtener un producto crudo. El producto crudo se trituró con acetonitrilo (750 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se filtró, y el sólido del filtro se recolectó y se secó bajo presión reducida para obtener 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-hidroxi-7-metilquinoxalina 1-óxido (190 g, 542 mmol, 74,9 % de rendimiento, 93,4 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M+3]⁺ = 328,9.

[00239] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,67 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 4,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00240] Paso C: A una solución de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-hidroxi-7-metilquinoxalina 1-óxido (200 g, 581 mmol, 1,00 *eq.*) en DMF (2,50 L) se añadió tribromuro de fósforo (314 g, 1,16 mol, 110 ml, 2,00 *eq.*) gota a gota a 0 °C. Luego la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua con hielo (4,00 L). La mezcla resultante se filtró y el sólido del filtro se recolectó. El sólido se trituró con acetonitrilo (500 ml) a 15 °C durante 30 minutos. Luego se filtró y el sólido del filtro se secó bajo presión reducida para obtener 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (150 g, 465 mmol, 80,1 % de rendimiento, 96,5 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M+1]⁺ = 310,9.

[00241] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,54 (br s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00242] Paso D: A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (300 g, 964 mmol, 1,00 *eq.*) y carbonato de potasio (400 g, 2,89 mol, 3,00 *eq.*) en DMF (2,40 L) se añadió PMBCl (151 g, 964 mmol, 131 ml, 1,00 *eq.*), y la reacción se agitó a 50 °C durante 8 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua con hielo (4,00 L). La mezcla se filtró y el sólido del filtro se recolectó. El sólido se trituró con acetonitrilo (800 ml) a 20 °C durante 20 minutos, luego se filtró nuevamente, el sólido se recolectó y se secó bajo presión reducida para obtener 5-bromo-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (380 g, 819 mmol, 85,0 % de rendimiento, 93,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M+23]⁺ = 453,1.

[00243] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,61 (s, 2H), 4,49 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00244] Paso E: Se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces una mezcla de 5-bromo-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (1,00 kg, 2,16 mol, 1,00 eq.), tributil(1-etoxivinil)estaño (1,00 kg, 2,77 mol, 935 ml, 1,28 eq.), Pd₂(dba)₃ (98,7 g, 108 mmol, 0,050 eq.) y XPhos (51,4 g, 108 mmol, 0,050 eq.) en tolueno (16,0 L). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C, y se obtuvo una solución de 5-(1-etoxivinil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (911 g, crudo) en tolueno (16,0 L) como un líquido negro, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS [M+1]⁺ = 423,2.

[00245] Paso F: Una solución de 5-(1-etoxivinil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (911 g, crudo) en tolueno (16,0 L) se enfrió a 20 °C y se añadió tetrahidrofurano (14,0 L). A esta mezcla se añadió, gota a gota a 0 °C, cloruro de hidrógeno (1,94 L, 1,00 M, 0,900 eq.), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, el pH de la mezcla se ajustó con bicarbonato de sodio (solución saturada en agua) hasta pH ~7. A esta mezcla se añadió fluoruro de potasio (4,31 L, 4,00 M en agua). Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con agua (6,00 L) y acetato de etilo (6,00 L). La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (5,00 L × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con (diclorometano: acetato de etilo = 1: 2, 500 ml) y luego se trituró nuevamente con (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1, 500 ml) a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró, se recolectó el sólido del filtro y se secó bajo presión reducida para obtener 5-acetil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (640 g, 1,51 mol, 70,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+23]⁺ = 417,1.

[00246] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,51 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00247] Paso G: Se hizo burbujear amoníaco (130 g, 7,62 mol, 14,6 eq.) en metanol (1,00 L) a 15 °C durante 1 hora. Luego la solución anterior se añadió a una mezcla de 5-acetil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxilato de etilo (206 g, 522 mmol, 1,00 eq.) en

metanol (2,00 L). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas, luego se concentró a 30 °C bajo presión reducida para obtener 5-acetil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (210 g, 466 mmol, 89,1 % de rendimiento, 81,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 366,3$.

[00248] Paso H: A una mezcla de 5-acetil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (89,0 g, 244 mmol, 1,00 eq.) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (148 g, 1,22 mol, 5,00 eq.) en 2-metiltetrahidrofurano (3,00 L) se añadió etanoato de titanio (IV) (278 g, 1,22 mol, 253 ml, 5,00 eq.), y la reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (2,00 L) y se neutralizó con bicarbonato de sodio (solución saturada en agua, 1,50 L) a 0 °C. Luego, la mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua (1,00 L $\times$ 2), seguido de salmuera (500 ml $\times$ 1), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con acetato de etilo (100 ml) a 20 °C durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró, se recolectó el sólido del filtro y se secó bajo presión reducida para obtener (R)-5-(1-((*terc*-butilsulfinil)imino)etil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (101 g, 174 mmol, 71,4 % de rendimiento, 80,7 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 469,2$.

[00249] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 6,91 (br d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,23 (br s, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,94 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

[00250] Paso I: A una solución de (R)-5-(1-((*terc*-butilsulfinil)imino)etil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (155 g, 257 mmol, 1,00 eq.) en diclorometano (1,50 L) y metanol (1,50 L) se añadieron ácido acético (77,1 g, 1,28 mol, 73,5 ml, 5,00 eq.) y cianoborohidruro de sodio (64,5 g, 1,03 mol, 4,00 eq.) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. Después de este tiempo, la mezcla se lavó con agua (1,00 L) y la fase orgánica se trató lentamente con bicarbonato de sodio (solución saturada en agua, 800 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se lavó con agua (1,00 L) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 5-((R)-1-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (155 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 471,2$.

[00251] Paso J: A una solución de 5-((R)-1-(((R)-*terc*-butilsulfinil)amino)etil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (190 g, 299 mmol, 1,00 eq.) en THF (2,00 L) se añadió, gota a gota a 0 °C, cloruro de hidrógeno (380 ml, 1,00 M en agua, 1,27 eq.), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 7 horas. Después de completarse la reacción, se obtuvo una

solución de (R)-5-(1-aminoetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (160 g, crudo) en THF (2,00 L) como un líquido amarillo, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS $[M+1]^+ = 367,1$.

[00252] Paso K: A una solución de (R)-5-(1-aminoetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carboxamida (160 g, 288 mmol, 1,00 *eq.*) en THF (2,00 L) se añadieron hidróxido de sodio (34,6 g, 865 mmol, 3,00 *eq.*) en agua (1,00 L) y Boc_2O (75,5 g, 346 mmol, 79,4 ml, 1,20 *eq.*), y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (1,00 L), se lavó con salmuera (500 ml $\times$ 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (R)-(1-(2-carbamoil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (160 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 467,3$.

[00253] Paso L: A una solución de (R)-(1-(2-carbamoil-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (215 g, 277 mmol, 1,00 *eq.*) en THF (3,00 L) se añadió reactivo de Burgess (198 g, 830 mmol, 3,00 *eq.*) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se diluyó con acetato de etilo (1,00 L), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml $\times$ 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituroó con acetonitrilo (180 ml) a 20 °C durante 30 minutos, luego se filtró, se recolectó el sólido del filtro y se secó bajo presión reducida para obtener (R)-(1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (125 g, 234 mmol, 84,7 % de rendimiento, 84 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+23]^+ = 471,3$.

[00254] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 2H), 5,69 - 5,40 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (br s, 9H).

[00255] Paso M: A una solución de (R)-(1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 g, 562 mmol, 1,00 *eq.*) en diclorometano (3,00 L) se añadieron 2,6-dimetilpiridina (482 g, 4,49 mol, 524 ml, 8,00 *eq.*) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (500 g, 2,25 mol, 406 ml, 4,00 *eq.*). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, luego se diluyó con agua (2,50 L) a 0 °C. La mezcla resultante se lavó con salmuera (500 ml $\times$ 2) y luego con ácido cítrico (1 N en agua, 1000 ml $\times$ 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituroó con acetonitrilo (450 ml) a 20 °C durante 10 minutos. Luego la mezcla se filtró, se recolectó el sólido del filtro y se secó

bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en fase reversa (columna: Sfar C18 1800 g D Duo 30 µm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 35 % - 65 % de fase B) para obtener (R)-5-(1-aminoetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carbonitrilo (195 g, 535 mmol, 95,2 % de rendimiento, 95,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 349,1$.

[00256] RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,71 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,01 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,69 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00257] Paso N: A una mezcla de (R)-5-(1-aminoetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalina-2-carbonitrilo (40,0 g, 115 mmol, 1,00 eq.), 2-yodobenzoato de metilo (45,1 g, 172 mmol, 25,3 ml, 1,50 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (5,26 g, 5,74 mmol, 0,050 eq.), XantPhos (3,32 g, 5,74 mmol, 0,050 eq.) y carbonato de cesio (112 g, 344 mmol, 3,00 eq.) en 1,4-dioxano (400 ml) se le eliminó el gas disuelto y se purgó con nitrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituro con una mezcla de disolventes de éter de petróleo: acetato de etilo: acetonitrilo = 3:1:1 (80,0 ml) a 20 °C durante 10 minutos. Luego, la mezcla se filtró, se recolectó el sólido del filtro y se secó bajo presión reducida para obtener (R)-2-((1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (38,0 g, 74,8 mmol, 65,2 % de rendimiento, 95,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+23]^+ = 505,2$.

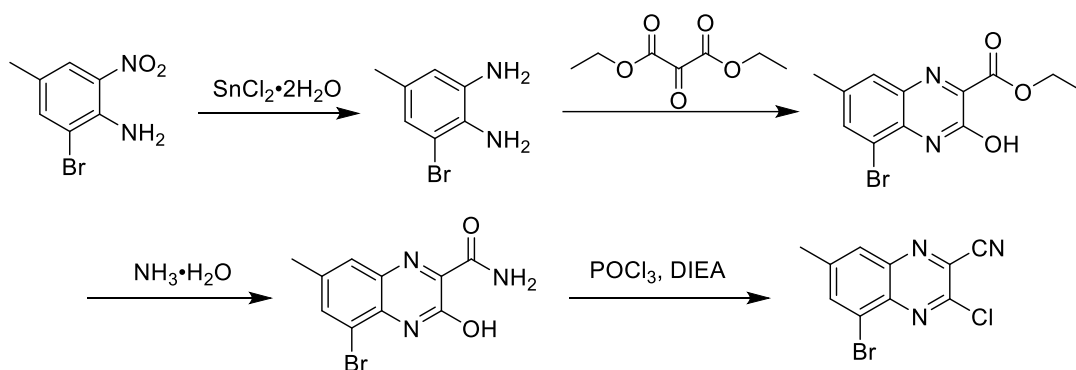
[00258] RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 6,56 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,68 - 5,57 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00259] Paso O: A una solución de (R)-2-((1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (38,0 g, 74,8 mmol, 1,00 eq.) en diclorometano (380 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,2,2) (127 g, 1,12 mol, 83,0 ml, 14,9 eq.) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) a 0 °C, y luego se extrajo con diclorometano (400 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en fase reversa (columna: Sfar

C18 330 g D Duo 30 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 45 %-80 % de fase B) para obtener (*R*)-2-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (22,6 g, 60,1 mmol, 80,4 % de rendimiento, 96,4 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M+1]^+ = 363,0$.

[00260] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,89 (br s, 1H), 8,18 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 (quin, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

INTERMEDIARIO B



[00261] Paso A: A una solución de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (30,0 g, 130 mmol, 1,00 eq.) en acetato de etilo (300 ml) se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (147 g, 649 mmol, 5,00 eq.), y la mezcla se dejó agitando a 80 °C durante 3 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y el pH de la mezcla se ajustó con bicarbonato de sodio (solución saturada en agua) a pH $\sim$ 8. A continuación, se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (300 ml $\times$ 3). El filtrado se diluyó aún más con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo 3-bromo-5-metilbenceno-1,2-diamina (22,5 g, 112 mmol, 86,2 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó sin purificación adicional. LCMS $[M + H]^+ = 201,1$.

[00262] Paso B: A una solución de 3-bromo-5-metilbenceno-1,2-diamina (22,5 g, 112 mmol, 1,00 eq.) en etanol (300 ml) se le añadió dietil 2-oxomalonato (23,4 g, 134 mmol, 20,7 ml, 1,20 eq.), y la mezcla se dejó agitando a 80 °C durante 4 horas. Luego, la mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para obtener 5-bromo-3-hidroxi-7-

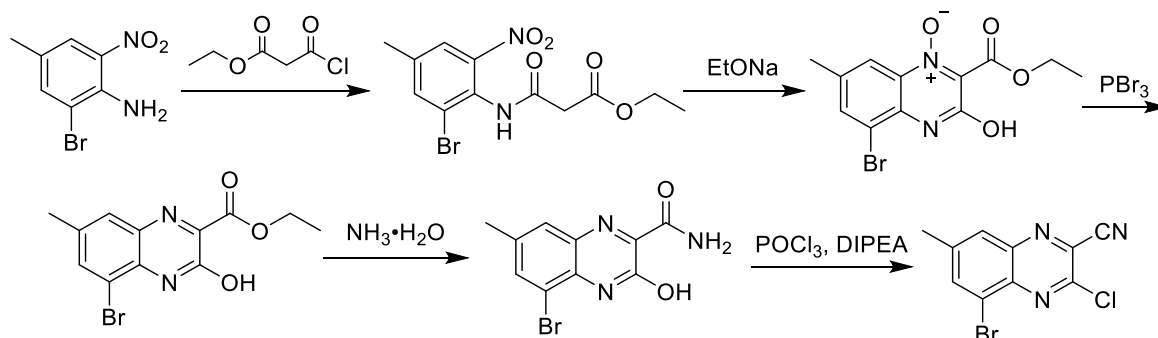
metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (31,5 g, 92,9 mmol, 83,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 3]^+ = 313,1$.

[00263] Paso C: A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (31,5 g, 101 mmol, 1,00 *eq.*) en metanol (300 ml) se le añadió hidróxido de amonio (63,4 g, 506 mmol, 69,6 ml, 28,0 % de pureza, 5,00 *eq.*), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtración se concentró a presión reducida para obtener 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxamida (26,4 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 3]^+ = 284,0$.

[00264] Paso D: A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxamida (1,00 g, 3,54 mmol, 1,00 *eq.*) en POCl₃ (10,0 ml) se agregó diisopropiletilamina (2,29 g, 17,7 mmol, 3,09 ml, 5,00 *eq.*) a 0 °C, y la mezcla se dejó agitando a 120 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C, se concentró en vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml × 2) a 0 °C. Luego, el pH de la mezcla se ajustó a pH = 7 con bicarbonato de sodio (solución saturada en agua) lentamente, y la fase orgánica se lavó con salmuera (50,0 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 20/1) para dar 5-bromo-3-cloro-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,40 g, 4,86 mmol, 68,5 % de rendimiento, 98,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 3]^+ = 284,1$.

[00265] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 2,61 (s, 3H).

INTERMEDIARIO B - Síntesis Alternativa



[00266] Paso A: A una mezcla de 2-bromo-4-metil-6-nitroanilina (26,0 g, 113 mmol, 1,00 *eq.*) en tolueno (250 ml) se le añadió etil-3-cloro-3-oxopropanoato (18,6 g, 124 mmol, 15,6 ml,

1,10 eq.) a 0°C, luego se calentó la reacción a 90°C y se dejó agitando durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C y se añadió éter diisopropílico (250 ml), momento en el que se formó un precipitado blanco. La suspensión se filtró y la torta se recolectó y secó a presión reducida para dar 3-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (33,0 g, 95,6 mmol, 85,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 3]^+ = 347,2$.

[00267] RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,33 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00268] Paso B: A una solución de etóxido de sodio (81,3 g, 239 mmol, 75,0 ml, 20 % de pureza, 2,50 eq.) en tetrahidrofurano (250 ml) y DMF (250 ml) se agregó una solución de 3-((2-bromo-4-metil-6-nitrofenil)amino)-3-oxopropanoato de etilo (33,0 g, 95,6 mmol, 1,00 eq.) en un solvente mixto de DMF (50,0 ml) y tetrahidrofurano (50,0 ml) gota a gota a -30 °C durante una hora. A continuación, la mezcla se calentó a 0 °C y se vertió en agua fría (80,0 ml), luego se añadió HCl 4N (en agua, 30,0 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH >7, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con diisopropileter (35,0 ml) para dar el 1-óxido de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-hidroxi-7-metilquinoxalina (25,0 g, 76,4 mmol, 79,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS $[M + 3]^+ = 329,2$.

[00269] Paso C: A una solución de 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-3-hidroxi-7-metilquinoxalina 1-óxido (23,0 g, 70,3 mmol, 1,00 eq.) en DMF (200 ml) se añadió PBr₃ (38,1 g, 141 mmol, 2,00 eq.) gota a gota, luego se agitó la solución a 65 °C durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C, se vertió en una solución de bicarbonato de sodio (saturada en agua, 400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante trituración con *n*-hexano (300 ml) para dar 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de etilo (19,0 g, 61,1 mmol, 86,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo sin purificación adicional. LCMS $[M + H]^+ = 311,0$.

[00270] RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,65 - 11,74 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

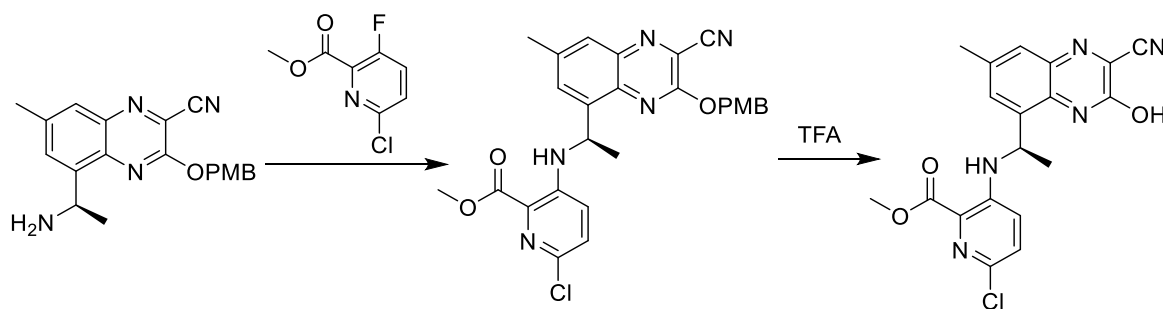
[00271] Paso D: A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxilato de

etilo (5,70 g, 18,3 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (60,0 ml) se agregó hidróxido de amonio (6,88 g, 55,0 mmol, 7,56 ml, 28 % de pureza, 3,00 eq.), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C y la mezcla se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxamida (5,10 g, 18,1 mmol, 98,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS $[M + 3]^+ = 283,7$.

[00272] Paso E: A una solución de 5-bromo-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-2-carboxamida (4,0 g, 14,2 mmol, 1,00 eq.) en POCl_3 (40,0 ml) se agregó diisopropiletilamina (9,16 g, 70,9 mmol, 12,4 ml, 5,0 eq.) a 0 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 120 °C y se dejó reposar durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (150 ml $\times$ 2), y la solución se vertió lentamente en bicarbonato de sodio acuoso, y el pH se ajustó a pH >7. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml $\times$ 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-3-cloro-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (4,42 g, crudo) como un sólido marrón que se utilizó sin purificación adicional.

[00273] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

INTERMEDIARIO C



[00274] Paso A: Una mezcla de (R)-5-(1-aminoetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (2,67 g, 7,66 mmol, 1,00 eq.), 6-cloro-3-fluoropicolinato de metilo (2,03 g, 10,7 mmol, 1,40 eq.), diisopropiletilamina (4,95 g, 38,3 mmol, 6,67 ml, 5,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) se desgasificó y purgó con dinitrógeno durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de dinitrógeno. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se vertió en una solución acuosa de agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30,0 ml $\times$ 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró la mezcla y se

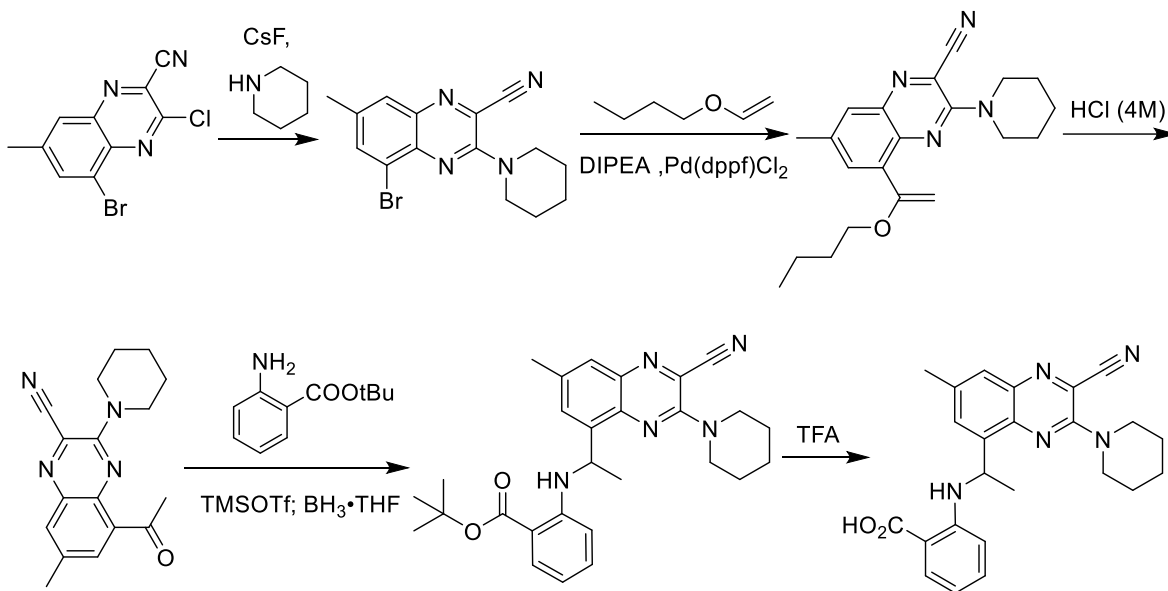
concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1) para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (2,30 g, 4,00 mmol, 52,2 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 540,2$.

[00275] RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,40$ (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,80$ Hz, 2H), 5,74 - 5,48 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,67 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H)

[00276] Paso B: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((4-metoxibencil)oxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (1,30 g, 2,51 mmol, 1,00 eq.) en diclorometano (10,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,61 g, 40,4 mmol, 3,00 ml, 16,1 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla se concentró para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (2,50 g crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 398,2$.

[00277] Ejemplo 1

Ácido 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico



[00278] Paso A: A una solución de 5-bromo-3-cloro-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,20 g, 4,25 mmol, 1,00 eq.) en dimetil sulfóxido (12,0 ml) se le agregó fluoruro de cesio (968 mg, 6,37 mmol, 235 μl , 1,50 eq.) y piperidina (723 mg, 8,49 mmol, 839 μl , 2,00 eq.). La mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C, la mezcla se diluyó con agua (20,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 3). Las

capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 50/1, 5/1) para dar 5-bromo-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (180 mg, 543 μmol , 12,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 331,2$.

[00279] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,70 (br d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,48 (br s, 3H), 1,68 (br s, 6H).

[00280] Paso B: Una mezcla de 5-bromo-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (300 mg, 906 μmol , 1,00 eq.), éter de vinilo *n*-butilo (363 mg, 3,62 mmol, 466 μl , 4,00 eq.), Pd(dppf) Cl_2 (66,3 mg, 90,6 μmol , 0,10 eq.) y diisopropiletilamina (351 mg, 2,72 mmol, 473 μl , 3,00 eq.) en *n*-alcohol butílico (6,00 ml) se desgasificó y purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, se añadió agua a la mezcla (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5,00 ml $\times$ 3). Combinadas, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar 5-(1-butoxivinilo)-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (300 mg, crudo) como un sólido negro. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 351,2$.

[00281] Paso C: A una solución de 5-(1-butoxivinilo)-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (300 mg, 856 μmol , 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (3,00 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4,00 M en dioxano, 1,07 ml, 5,00 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió agua (20,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,00 ml $\times$ 3). Combinadas, las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 50/1, 1/1) para dar 5-acetil-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (140 mg, 441 μmol , 51,7 % de rendimiento, 92,8 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 294,9$.

[00282] Paso D: A una solución de 5-acetil-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-2-carbonitrilo (80,0 mg, 272 μmol , 1,00 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 ml) bajo nitrógeno se le añadió 2-aminobenzoato de *terc*-butilo (63,0 mg, 326 μmol , 59,0 μl , 1,20 eq.) y trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (151 mg, 679 μmol , 123 μl , 2,50 eq.) a 0 °C. Luego se agregó una solución de complejo de borano tetrahidrofurano (1,00 M, 272 μl , 1,00 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió con metanol (3,00 ml) a 0 °C. A continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo 5,00 ml y se lavó con salmuera (3,00 ml $\times$ 3), la fase orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a

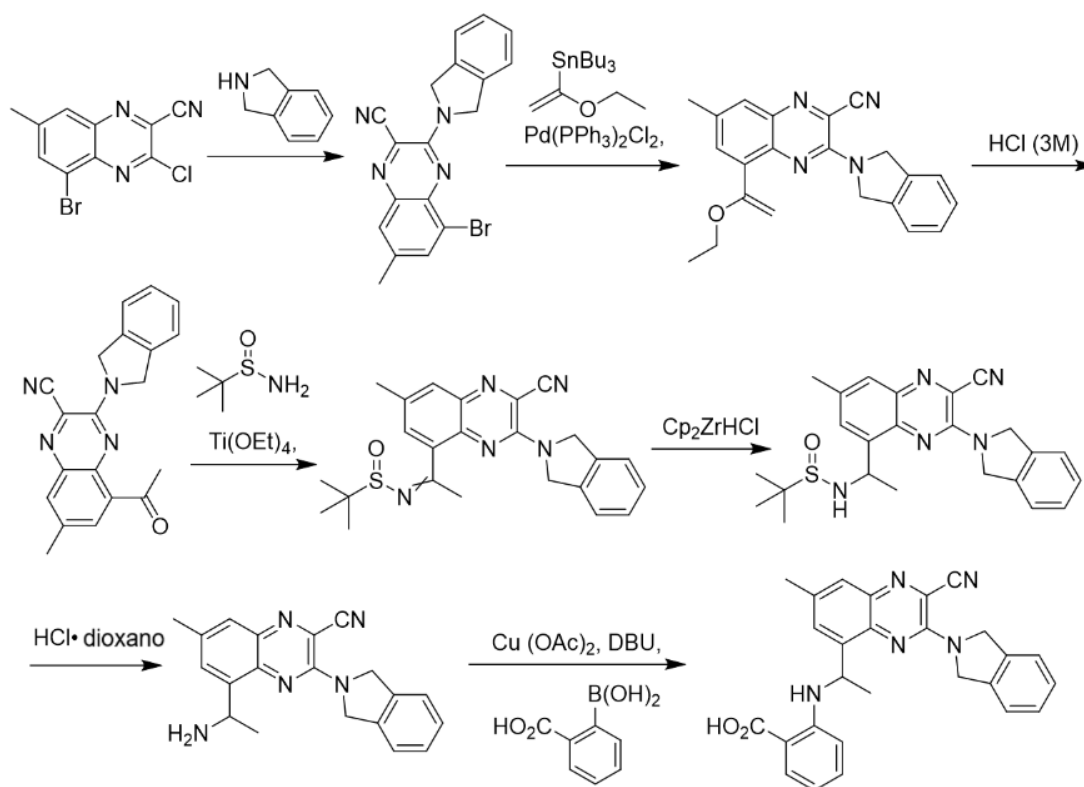
presión reducida para dar un residuo. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1) para dar 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (40,0 mg, 84,8 μ mol, 31,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M + H]^+ = 472,5$.

[00283] Paso E: A una solución de 2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (40,0 mg, 84,8 μ mol, 1,00 eq.) se le agregó ácido trifluoroacético (29,0 mg, 254 μ mol, 18,9 μ l, 3,00 eq.) . La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el ácido trifluoroacético y el residuo se neutralizó con hidróxido de amonio. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: fase móvil A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente B %: 80 %-100 %,10min) para dar ácido 2-(1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (11,2 mg, 26,0 μ mol, 30,7 % de rendimiento, 96,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + H]^+ = 279,2$.

[00284] RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,47 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,51 - 5,45 (m, 1H), 3,71 (br d, J = 6,0 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 6H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00285] Ejemplo 2

Ácido 2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico



[00286] Paso A: A una solución de isoindolina (2,80 g, 23,5 mmol, 2,67 ml, 4,74 eq.) en dimetil sulfóxido (2,50 ml) se agregó 5-bromo-3-cloro-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,40 g, 4,96 mmol, 1,00 eq.) en porciones. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20,0 ml), durante este período, se formó precipitado amarillo, se filtró la suspensión, se recogió la torta y se secó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró con un solvente de mezcla de éter de petróleo (3,00 ml) y acetato de etilo (9,00 ml), luego se filtró y recolectó la torta 5-bromo-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,60 g, 4,38 mmol, 88,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó directamente. LCMS $[M + 3]^+ = 367,1$.

[00287] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,16 - 7,01 (m, 2H), 5,35 - 5,07 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

[00288] Paso B: Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,60 g, 4,38 mmol, 1,00 eq.), tributil(1-etoxivinilo)estaño (2,21 g, 6,12 mmol, 2,07 ml, 1,40 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (307 mg, 438 μmol , 0,10 eq.) en dioxano (15,0 ml) a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, luego la mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de solución KF 40 ml a 25 °C y se agitó durante 1 hora, la solución se extrajo con acetato de etilo 150 ml (50,0 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 60,0 ml (30,0 ml $\times$ 2), se secaron,

filtraron y concentraron a presión reducida para obtener 5-(1-etoxivinilo)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,50 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 357,2$.

[00289] Paso C: A una solución de 5-(1-etoxivinilo)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,50 g, 4,21 mmol, 1,00 *eq.*) en acetonitrilo (20,0 ml) a 10 °C se añadió HCl (3 M en agua, 1,40 ml, 1,00 *eq.*). La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se enfrió lentamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH = 7. La suspensión se precipitó con acetato de etilo (8,00 ml) y la torta amarilla se recogió por filtración, el sólido se lavó con acetato de etilo (2,00 ml $\times$ 2), luego se secó para dar 5-acetil-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (1,10 g, 3,35 mmol, 79,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó directamente. LCMS $[M + 1]^+ = 329,1$.

[00290] Paso D: A una solución de 5-acetil-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (250 mg, 761 μ mol, 1,00 *eq.*), 2-metilpropano-2-sulfinamida (185 mg, 1,52 mmol, 2,00 *eq.*) en una mezcla de tetrahidrofurano (2,10 ml) y 1,2-dimetoxietano (0,36 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (521 mg, 2,28 mmol, 474 μ l, 3,00 *eq.*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C, se agregó agua (0,50 ml) a la reacción, luego se filtró la suspensión, el sólido se lavó con acetato de etilo 160 ml (40,0 ml $\times$ 4, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera 15,0 ml (5,0 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (320 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó directamente. LCMS $[M + 1]^+ = 432,1$.

[00291] Paso E: A una solución de *N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (320 mg, 742 μ mol, 1,00 *eq.*) en diclorometano (3,00 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de zirconoceno (792 mg, 2,97 mmol, 4,00 *eq.*) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C y luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió con agua 2,00 ml y se agitó durante 20 min. La suspensión se filtró y extrajo con diclorometano (30,0 ml $\times$ 3). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera 4,00 ml, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para dar *N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (110 mg, 233 μ mol, 31,4 % de rendimiento, 91,8 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 434,1$.

[00292] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41

(m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 5,42 - 5,27 (m, 4H), 5,23 (quin, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,54 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (s, 9H).

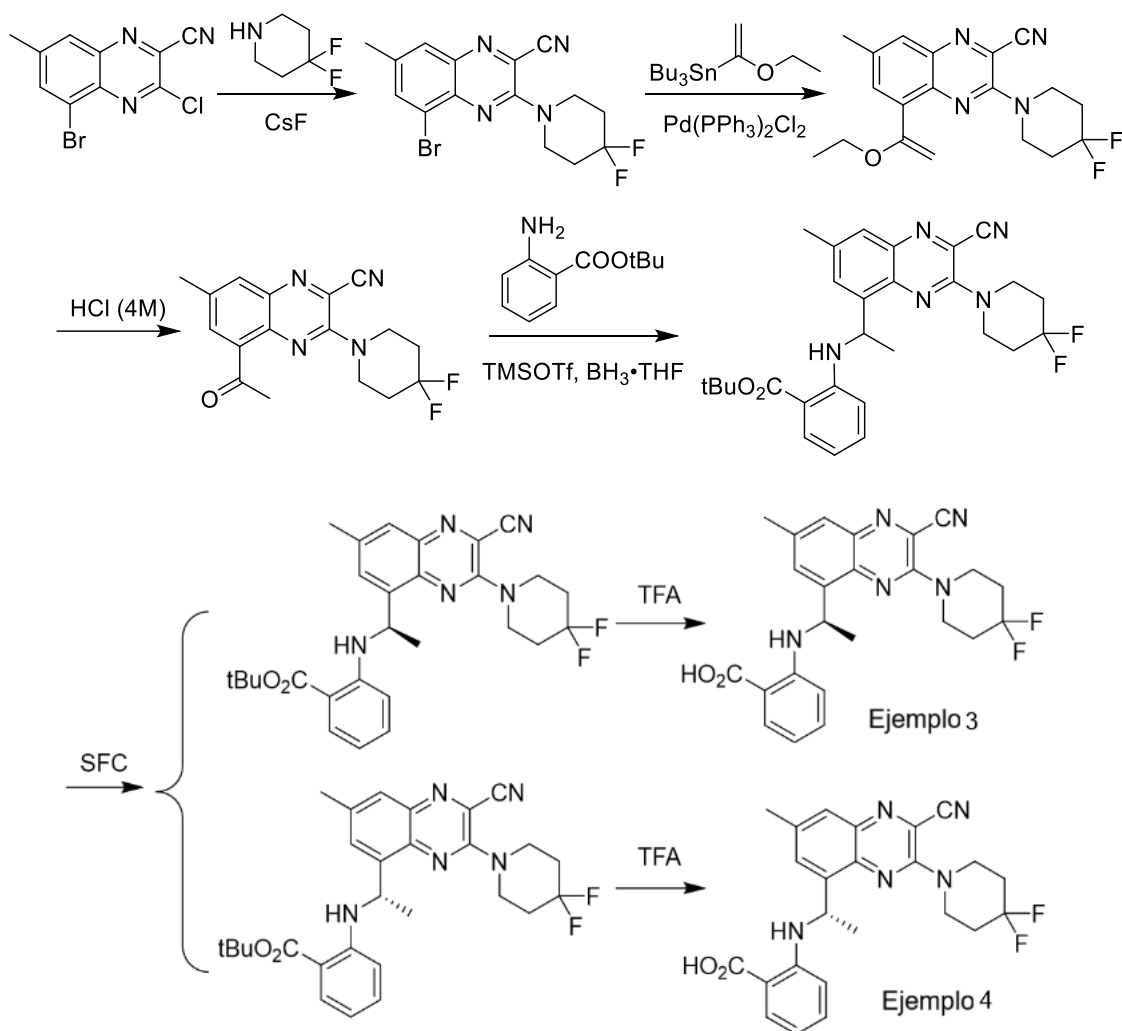
[00293] Paso F: A una solución de *N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (110 mg, 233 μmol , 1,00 eq.) en acetonitrilo (1,50 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 116 μl , 2,00 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró directamente para dar un producto crudo. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (1,00 ml) y se secó para dar 5-(1-aminoetil)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (80,0 mg, 219 μmol , 93,9 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido verde que se utilizó directamente. LCMS $[M + 1]^+ = 330,1$.

[00294] Paso G: Una mezcla de 5-(1-aminoetil)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (80,0 mg, 219 μmol , 1,00 eq., sal de clorhidrato), ácido 2-carboxifenilborónico (109 mg, 656 μmol , 3,00 eq.), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (166 mg, 1,09 mmol, 165 μl , 5,00 eq.), acetato de cobre (II) (59,6 mg, 328 μmol , 1,50 eq.) y tamices moleculares de 4Å (30,0 mg) en dimetilformamida (1,50 ml) se agitaron a 25 °C durante 16 horas. Al finalizar, se filtró la mezcla, se diluyó el filtrado con agua (2,00 ml), se agregó acetato de etilo (5,00 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml $\times$ 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (3,00 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 68 % - 98 % fase B) para dar ácido 2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (12,5 mg, 25,5 μmol , 11,7 % de rendimiento, 91,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 450,2$.

[00295] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,95 - 12,19$ (m, 1H), 8,69 - 8,38 (m, 1H), 7,78 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,50 (br dd, $J = 3,2, 5,2$ Hz, 2H), 7,36 (br dd, $J = 3,2, 5,6$ Hz, 2H), 7,18 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,60 - 6,44 (m, 2H), 5,64 - 5,48 (m, 1H), 5,36 - 5,23 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (br d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H).

[00296] Ejemplos 3 y 4

(*R*)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato y (*S*)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato



[00297] Paso A: A una solución de 5-bromo-3-cloro-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (4,42 g, 15,6 mmol, 1,00 eq.) en dimetil sulfóxido (30,0 ml) se añadió CsF (3,56 g, 23,5 mmol, 866 μl , 1,50 eq.) y 4,4-difluoropiperidina (3,22 g, 26,6 mmol, 1,70 eq.). La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 20 °C, la mezcla de reacción se agregó al agua (80,0 ml) lentamente, durante este período, se formó precipitado amarillo, se filtró la suspensión, se recolectó la torta y se secó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar 5-bromo-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (4,87 g, 13,26 mmol, 84,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 366,9$.

[00298] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,85$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 4H).

[00299] Paso B: Se agitó a 100 °C una mezcla de 5-bromo-3-(4,4 ml, 5,7 ml, 1,29 eq.),

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (918 mg, 1,31 mmol, 0,10 *eq.*) en dioxano (50,0 ml) a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C, luego la mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de una solución de KF de 100 ml a 25 °C y se agitó durante 1 hora, la solución se extrajo con acetato de etilo (80,0 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30,0 ml × 2), se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida para dar 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(1-etoxivinilo)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (4,68 g, 13,06 mmol, crudo) como un sólido blanco que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS [M + 1]⁺ = 359,1.

[00300] Paso C: A una solución de 3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(1-etoxivinilo)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (4,65 g, 13,0 mmol, 1,00 *eq.*) en acetonitrilo (40,0 ml) a 10 °C se añadió HCl (3 M en agua, 5,19 ml, 1,20 *eq.*). La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se enfrió con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH = 7 y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (40,0 ml × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un producto crudo, el producto crudo se trituroó con un disolvente mixto de éter de petróleo (30,0 ml) y acetato de etilo (10,0 ml) para obtener 5-acetil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (3,90 g, 11,8 mmol, 91,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

[00301] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,28 - 2,10 (m, 4H).

[00302] Paso D: Un matraz seco de tres cuellos de 100 ml con barra de agitación magnética se cargó consecutivamente con 5-acetil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (500 mg, 1,51 mmol, 1,00 *eq.*), 2-aminobenzoato de *terc*-butilo (322 mg, 1,67 mmol, 304 µl, 1,10 *eq.*), N,N-dimetilformamida (5,00 ml) y trifluorometanosulfonato de trimetilsilil (841 mg, 3,78 mmol, 684 µl, 2,50 *eq.*) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, luego se agregó lentamente una solución de complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 1,82 ml, 1,20 *eq.*) con una jeringa durante un período de 10 a 20 min. la mezcla de reacción se mantuvo agitando a 0 °C y se agitó durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió con agua (5,0 ml) y se agitó la mezcla durante 20 min, la solución se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml), seguido de una solución saturada de carbonato de sodio (12,0 ml), la mezcla bifásica se mantuvo agitando hasta que cesó la evolución del gas. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y los solventes se eliminaron a

presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo / acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó aún más mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo / acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (90,0 mg, 177 μmol , 11,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 508,1$

Separación de (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo y (S)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo

[00303] Se purificaron 85 mg de 2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo mediante HPLC-preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK IG(250 mm $\times$ 50 mm, 10 μm); fase móvil: fase A: CO_2 , fase B: hidróxido de amonio al 0,1 % en i-PrOH; fase B %:10 %, modo de elución isocrática) para dar (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (40,0 mg, 78,8 μmol , 47,1 % de rendimiento) (primer isómero de elución) como un aceite amarillo. (S)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (35,0 mg, 69,0 μmol , 41,2 % de rendimiento) (segundo isómero de elución) como un aceite amarillo.

[00304] Paso E: A una solución de (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (40,0 mg, 78,8 μmol , 1,00 *eq.*) se le añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml) en diclorometano (1,00 ml). La mezcla se agitó a 25 $^\circ\text{C}$ durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajustó a pH = 7 con hidróxido de sodio acuoso, luego se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase móvil A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 %-90 % B) para dar ácido (R)-2-(1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (8,10 mg, 17,48 μmol , 22,2 % de rendimiento, 97,4 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452,2$.

[00305] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,60 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (br t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 4H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

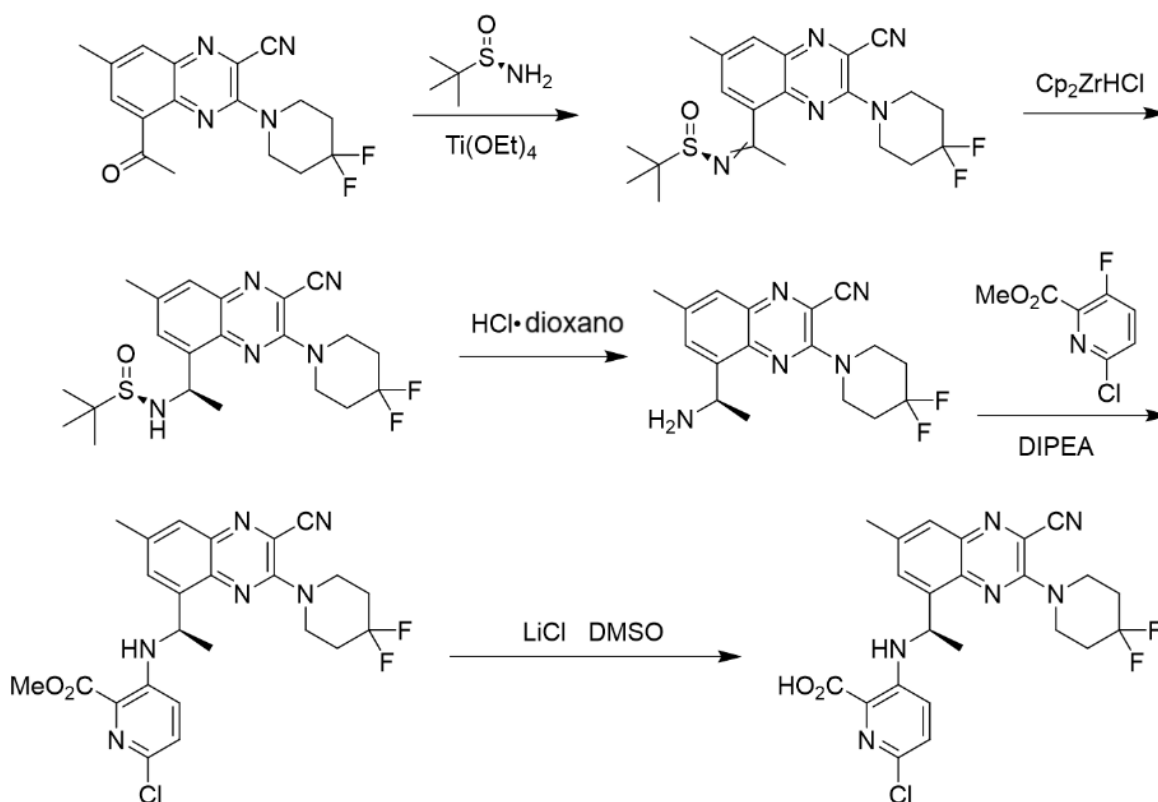
[00306] Paso F: A una solución de (S)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-

metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de *terc*-butilo (35,0 mg, 69,0 μmol , 1,00 *eq.*) en diclorometano (1,00 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajustó a pH = 7 con hidróxido de sodio, luego se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 65 %-95 % fase B) para dar ácido (S)-2-(1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (15,5 mg, 34,16 μmol , 49,5 % de rendimiento, 99,5 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452,3$.

[00307] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,79 (dd, J = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,08 - 6,94 (m, 1H), 6,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,49 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,08 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

[00308] Ejemplo 5

Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00309] Paso A: A una solución de 5-acetil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-

2-carbonitrilo (1,50 g, 4,54 mmol, 1,00 eq.), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,10 g, 9,08 mmol, 2,00 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano (15,0 ml) y 1,2-dimetoxietano (3,00 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (3,11 g, 13,6 mmol, 2,82 ml, 3,00 eq.). La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C, se añadió agua a la mezcla de reacción (2,00 ml) y se agitó durante 0,5 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se filtró, la torta se lavó con acetato de etilo (50,0 ml × 4), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 60,0 ml (20,0 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (R)-N-(1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,80 g, 4,15 mmol, 91,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo que se utilizó directamente.

[00310] Paso B: A una solución de (R)-N-(1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, en clorhidrato de zirconoceno (30,0 ml) se añadió clorhidrato de zirconoceno (2,94 g, 11,0 mmol, 4,0 eq.) en porciones. La mezcla se agitó a 25 °C y se agitó durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió con agua (10 ml) y se agitó durante 20 min. A continuación, la suspensión se filtró y se diluyó con diclorometano (30,0 ml × 3). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera 20,0 ml, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para dar (R)-N-((R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,24 g, 2,57 mmol, 67,6 % de rendimiento, 90,3 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 436,1.

[00311] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,13 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,77 (br t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,30 - 2,09 (m, 4H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 - 1,10 (m, 9H).

[00312] Paso C: A una solución de (R)-N-((R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (330 mg, 722,84 μmol, 1,00 eq.) en acetonitrilo (3,00 ml) a 0 °C se añadió HCl (4 M en dioxano, 361,42 μl, 2,00 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró directamente para dar un producto crudo. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (1,00 ml), se recogió la torta y se secó para dar (R)-5-(1-aminoetil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (205 mg, 557,33 μmol, 77,1 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 332,1.

[00313] Paso D: Una mezcla de (R)-5-(1-aminoetil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-

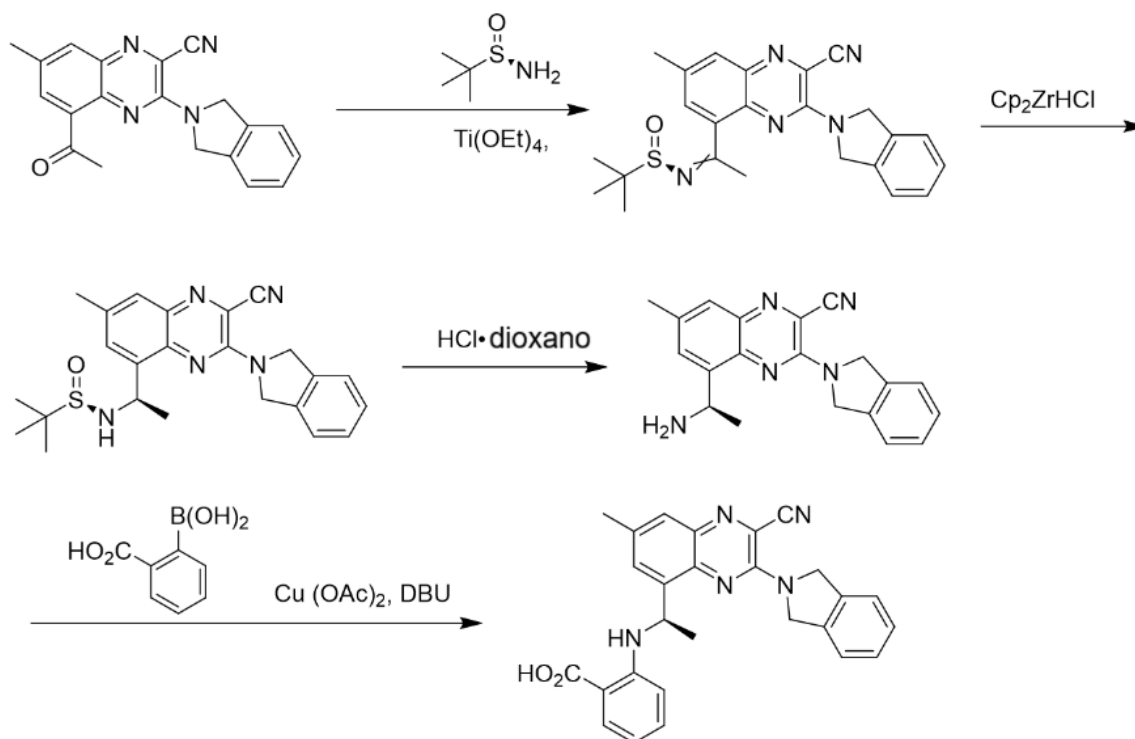
metilquinoxalin-2-carbonitrilo (195 mg, 530 μmol , 1,00 *eq.*, sal de clorhidrato), 6-cloro-3-fluoro-piridina-2-carboxilato de metilo (241 mg, 1,27 mmol, 2,40 *eq.*), diisopropiletilamina (480 mg, 3,71 mmol, 646 μl , 7,00 *eq.*) en dimetilformamida (1,50 ml) se agitó a 80 °C durante 9 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40,0 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (280 mg, 430 μmol , 81,2 % de rendimiento, 77 % de pureza) como un aceite amarillo que se utilizó directamente. LCMS $[M + 1]^+ = 501,2$.

[00314] Paso E: Se agitó una mezcla de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (90,0 mg, 138 μmol , 1,00 *eq.*), cloruro de litio (58,7 mg, 1,38 mmol, 28,4 μl , 10,0 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) a 130 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente 63 % - 93 % fase B) para dar ácido (*R*)-6-cloro-3-3-(1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (22,2 mg, 45,2 μmol , 32,7 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 23]^+ = 509,1$

[00315] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 11,07 - 10,33 (m, 1H), 8,38 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,51 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,39 - 2,17 (m, 4H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00316] Ejemplo 6

Ácido (*R*)-2-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico



[00317] Paso A: A una solución de 5-acetil-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (500 mg, 1,52 mmol, 1,00 *eq.*), (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (369 mg, 3,05 mmol, 2,00 *eq.*) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,20 ml) y 1,2-dimetoxietano (0,72 ml) se añadió tetraetoxititanio (1,04 g, 4,57 mmol, 947 μ l, 3,00 *eq.*). La mezcla se agitó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió a 25 °C, la mezcla de reacción se enfrió con agua (0,50 ml), luego se filtró la suspensión, la torta se lavó con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 4), los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2,00 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*R*)-*N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (680 mg, crudo) como un sólido amarillo que se usó directamente. LCMS $[M + 1]^+ = 432,2$

[00318] Paso B: A una solución de (*R*)-*N*-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg, 1,39 mmol, 1,00 *eq.*) en diclorometano (9,00 ml) a 0 °C se le añadió clorhidrato de zirconoceno (1,48 g, 5,56 mmol, 4,00 *eq.*) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C y luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió con agua 5 ml y se agitó durante 20 min. La suspensión filtrada y extraída con diclorometano (30,0 ml $\times$ 3). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera 10,0 ml, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de

petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para dar (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (286 mg, 641 μ mol, 46,1 % de rendimiento, 97,2 % de pureza) como un sólido amarillo.

[00319] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 5,43 - 5,29 (m, 4H), 5,24 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,50 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (s, 9H).

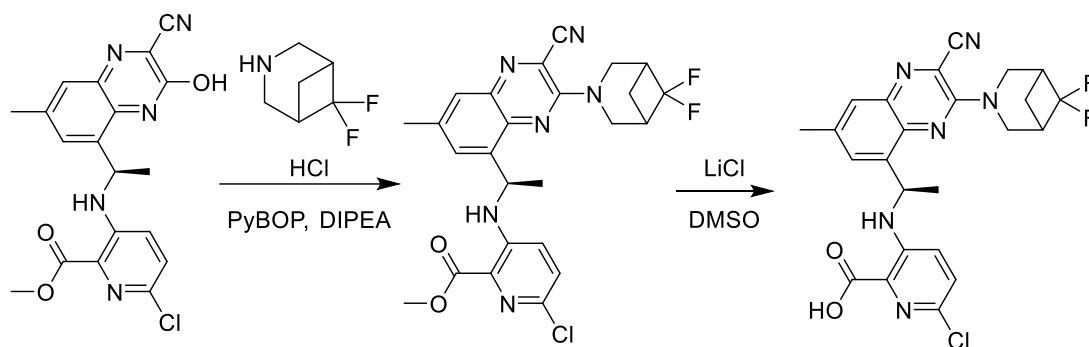
[00320] Paso C: A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (130 mg, 291 μ mol, 1,00 eq.) en acetonitrilo (1,50 ml) a 0 °C se agregó HCl (4 M en dioxano, 146 μ l, 2,00 eq.), la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró directamente para dar un producto crudo. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (1,00 ml) y se secó para dar (*R*)-5-(1-aminoetil)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (70,0 mg, 191 μ mol, 65,7 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 330,2$.

[00321] Paso D: Una mezcla de (*R*)-5-(1-aminoetil)-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (70,0 mg, 191 μ mol, 1,00 eq., sal de clorhidrato), ácido 2-carboxifenilborónico (95,3 mg, 574 μ mol, 3,00 eq.), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (146 mg, 957 μ mol, 144 μ l, 5,00 eq.), acetato de cobre (II) (52,1 mg, 287 μ mol, 1,50 eq.) y tamiz molecular 4Å (50,0 mg, 13,7 μ mol) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró y el filtrado se diluyó en agua (2,00 ml). A continuación, se agregó acetato de etilo (5,00 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml $\times$ 3). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3,00 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 68 %-98 % fase B) para dar ácido (*R*)-2-(1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (17,0 mg, 37,7 μ mol, 19,7 % de rendimiento, 99,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 450,2$.

[00322] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,45 - 8,11 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 6,59 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 5,36 (s, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00323] Ejemplo 7

Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00324] Paso A: A una solución de (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (100 mg, 251 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (1,00 ml) se le añadió benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (196 mg, 377 μmol , 1,50 *eq.*), clorhidrato de 6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptano (77,7 mg, 377 μmol , 1,50 *eq.*) y diisopropiletilamina (162 mg, 1,26 mmol, 219 μl , 5,00 *eq.*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla se vertió en una solución acuosa de agua saturada (1,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo ($3 \times 5,00$ ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1,00 ml), se recolectaron las capas orgánicas y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (50,0 mg, 87,7 μmol , 34,9 % de rendimiento, 75 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS $[M + 1]^+ = 513,3$.

[00325] Paso B: A una solución de 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (40,0 mg, 82,9 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) se le añadió cloruro de litio (35,1 mg, 829 μmol , 10,0 *eq.*). La reacción se agitó a 170 °C durante 1 hora. Una vez finalizado, la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla fue filtrada. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 10 %-40 % fase B) y se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 15 %-45 % fase B) para dar ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-

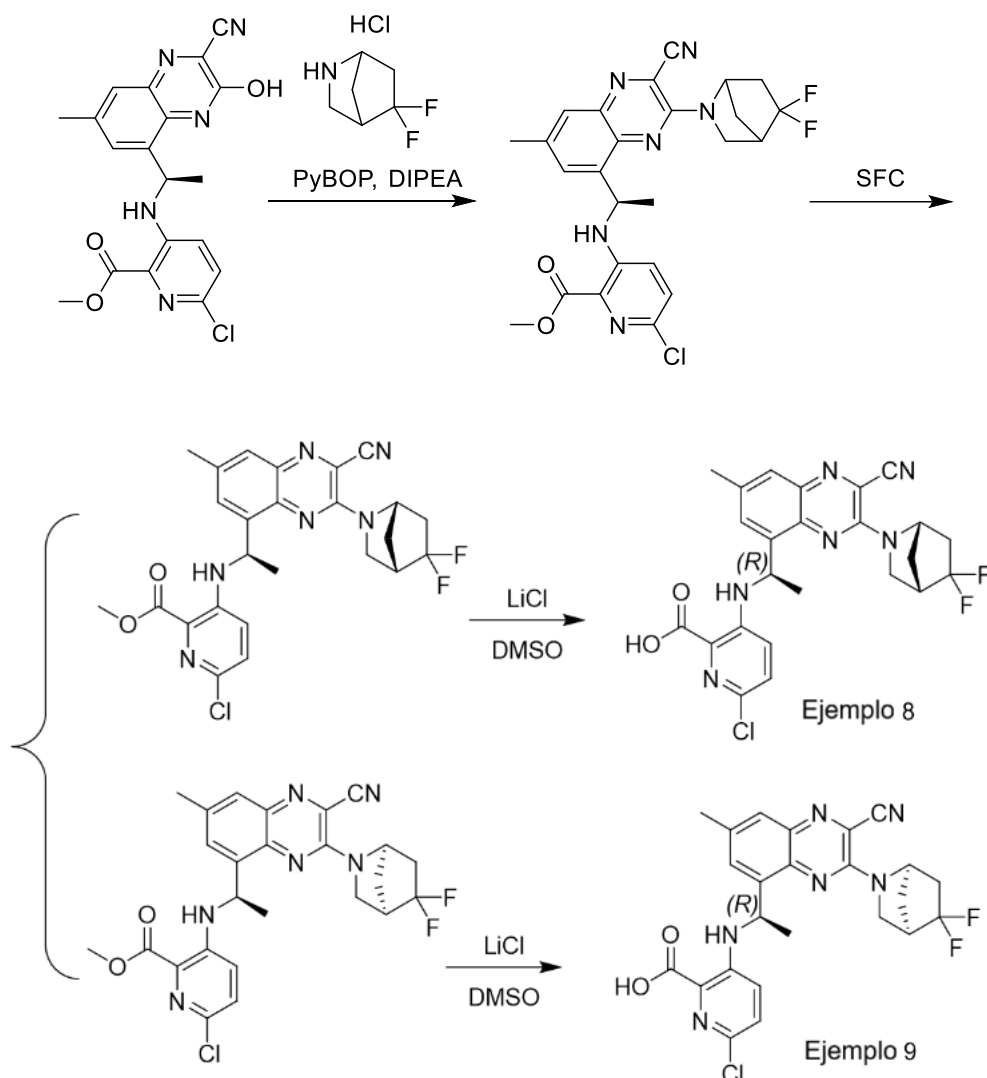
metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (5,36 mg, 11,0 μmol , 13,3 % de rendimiento, 96,1 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 23]^+ = 521,3$.

[00326] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,66 - 8,31 (m, 1H), 7,63 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,17 - 6,91 (m, 1H), 5,54 - 5,37 (m, 1H), 4,53 (br dd, J = 4,00, 12,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,96 - 2,78 (m, 1H), 2,52 (br s, 1H), 2,41 (d, J = 2,00 Hz, 3H), 1,66 (t, J = 7,20 Hz, 3H)

[00327] RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -92,47, -93,84, -94,83.

[00328] Ejemplos 8 y 9

Ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((1*S*,4*S*)-5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 8) y ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((1*R*,4*R*)-5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 9)



[00329] Paso A: A una solución de (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (150 mg, 377 μmol , 1,00 *eq.*) en N,N-dimetilformamida (1,50 ml) se le añadió diisopropiletilamina (244 mg, 1,89 mmol, 328 μl , 5,00 *eq.*) y benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (294 mg, 565 μmol , 1,50 *eq.*). La reacción se agitó a 20 °C durante 15 minutos. Y luego se agregó clorhidrato de 5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptano (95,9 mg, 565 μmol , 1,50 *eq.*) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 5,00 ml). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó con TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 3/1) para dar 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (180 mg, 316 μmol , 83,8 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 513,1$.

[00330] Paso B La mezcla de 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (180 mg, 316 μmol , 1,00 *eq.*) se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: hidróxido de amonio al 0,1 % en MeOH; modo de elución isocrática fase B al 40 %). Las fracciones deseadas del primer pico se recogieron y concentraron para dar el metil éster del Ejemplo 8 (30,0 mg, 42,7 μmol , 12,2 % de rendimiento, 73 % de pureza) como un sólido amarillo (primer isómero de elución). LCMS $[M + 1]^+ = 513,2$. Las fracciones deseadas del segundo pico se recolectaron y concentraron para dar el metil éster del Ejemplo 9 (30,0 mg, 40,4 μmol , 11,5 % de rendimiento, 69 % de pureza) como un sólido amarillo (segundo isómero de elución). LCMS $[M + 1]^+ = 513,2$.

[00331] Saponificación de los metil ésteres de los ejemplos 8 y 9

[00332] A una solución del metil éster del Ejemplo 8 (25,0 mg, 48,7 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) se le agregó cloruro de litio (20,7 mg, 487 μmol , 10,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 55 %-85 % fase B) para dar el Ejemplo 8 (9,45 mg, 18,7 μmol , 38,3 % de rendimiento, 98,5 % de

pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 23]^+ = 521,2$.

[00333] RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) $\delta = 10,71$ (s, 1H), 8,37 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,44 - 5,34 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 3,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[00334] RMN ^{19}F (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) $\delta = -89,30, -89,91, -108,36, -108,96$.

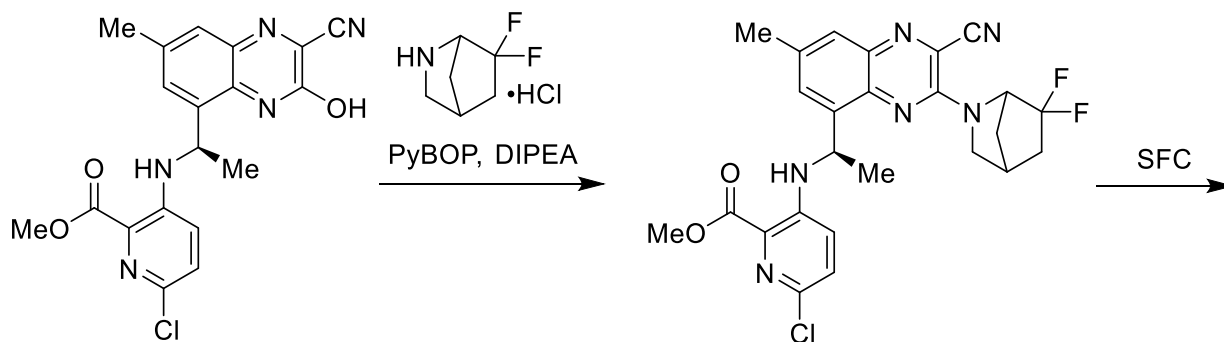
[00335] A una solución del metil éster del Ejemplo 9 (30,0 mg, 58,5 μmol , 1,00 eq.) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) se le agregó cloruro de litio (24,8 mg, 585 μmol , 10,0 eq.). La reacción se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C y se filtró. El filtrado se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo, gradiente: 55 %-85 % fase B) para dar el Ejemplo 9 (6,22 mg, 12,3 μmol , 21,0 % de rendimiento, 98,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 23]^+ = 521,2$.

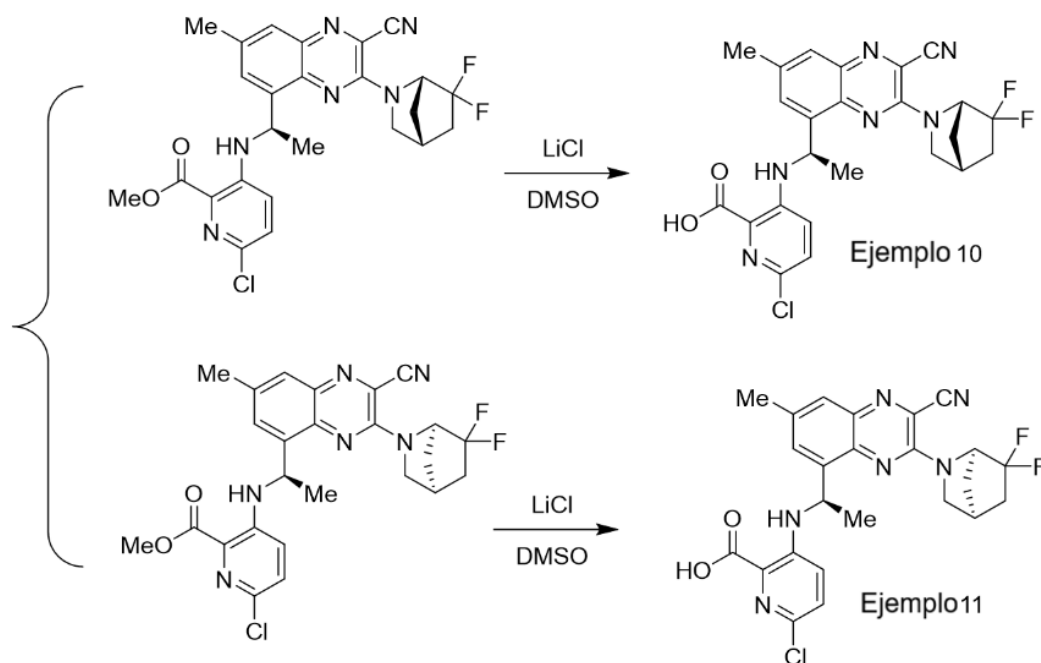
[00336] RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) $\delta = 8,40 - 8,31$ (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,47 - 5,37 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,91 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,27 (m, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[00337] RMN ^{19}F (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) $\delta = -89,32, -89,92, -108,53, -109,13$.

[00338] Ejemplos 10 y 11

ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-(((1*R*,4*S*)-6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 11) y ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-(((1*S*,4*R*)-6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 10)





[00339] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (200 mg, 502 μmol , 1,00 *eq.*) en N,N-dimetilformamida (4,00 ml) se le agregó benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (392 mg, 754 μmol , 1,50 *eq.*) y diisopropiletilamina (162 mg, 1,26 mmol, 219 μl , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, a la mezcla anterior se agregó clorhidrato de 6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptano (128 mg, 754 μmol , 1,50 *eq.*) a 25 °C, la reacción se agitó a 25 °C durante 48 horas. Una vez finalizada, la mezcla se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 $\times$ 10,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó con TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (90,0 mg, 175 μmol , 34,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00340] Paso B: 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato (90,0 mg, 175 μmol) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm); fase móvil: fase A: CO_2 , fase B: hidróxido de amonio en MeOH; fase B %:40 %, modo de elución isocrática) para dar metil éster de Ejemplo 10 (25 mg, 48,7 μmol , 27,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo (primer isómero de elución) y el metil éster del Ejemplo 11 (40,0 mg, 78,0 μmol , 44,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo se aisló como segundo isómero de elución.

[00341] Saponificación de los metil ésteres de los ejemplos 10 y 11

[00342] A una solución de metil éster del Ejemplo 10 (25,0 mg, 48,7 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,20 ml) se le agregó cloruro de litio (10,3 mg, 244 μmol , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C. y se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 22 %-52 % fase B) para dar el Ejemplo 10 (9,22 mg, 17,9 μmol , 36,6 % de rendimiento, 96,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 521,2$.

[00343] RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9,24$ (br s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,90 (br s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 3H), 1,61 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

[00344] RMN ^{19}F (377 MHz, DMSO-d_6) $\delta = -89,18, -89,76, -110,69, -111,27$.

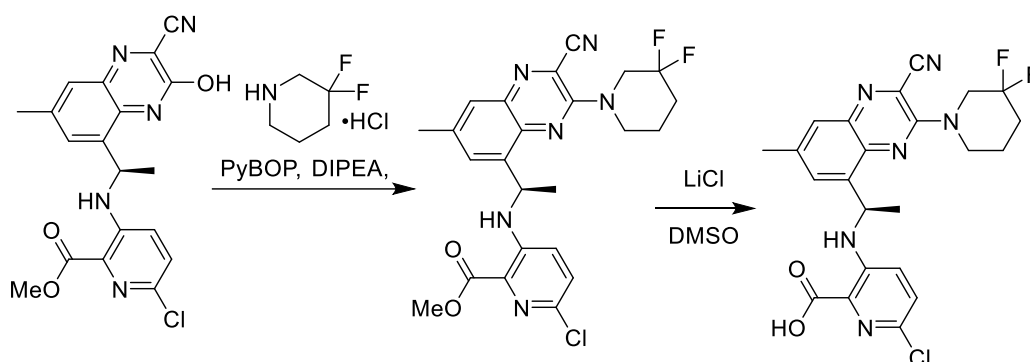
[00345] Paso D: A una solución de metil éster del Ejemplo 11 (40,0 mg, 78,0 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,40 ml) se le agregó cloruro de litio (16,5 mg, 390 μmol , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C y se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 22 %-52 % fase B) para dar el Ejemplo 11 (7,38 mg, 14,51 μmol , 18,6 % de rendimiento, 98,1 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 521,2$.

[00346] RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9,20$ (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,39 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,00 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 1H), 2,11 - 1,88 (m, 3H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

[00347] RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = -89,67, -90,26, -110,71, -111,28$.

[00348] Ejemplo 12

Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00349] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (90,0 mg, 226 μmol , 1,00 *eq.*) en *N,N*-dimetilformamida (0,20 ml) se añadió benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (177 mg, 339 μmol , 1,50 *eq.*) y diisopropiletilamina (146 mg, 1,213 mmol, 197 μl , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, a la mezcla anterior se agregó clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (41,1 mg, 261 μmol , 1,15 *eq.*) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 11,5 horas. Una vez finalizada, la mezcla se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10,0 ml $\times$ 3). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10,0 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1) para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (30,0 mg, 46,1 μmol , 20,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 501,1$.

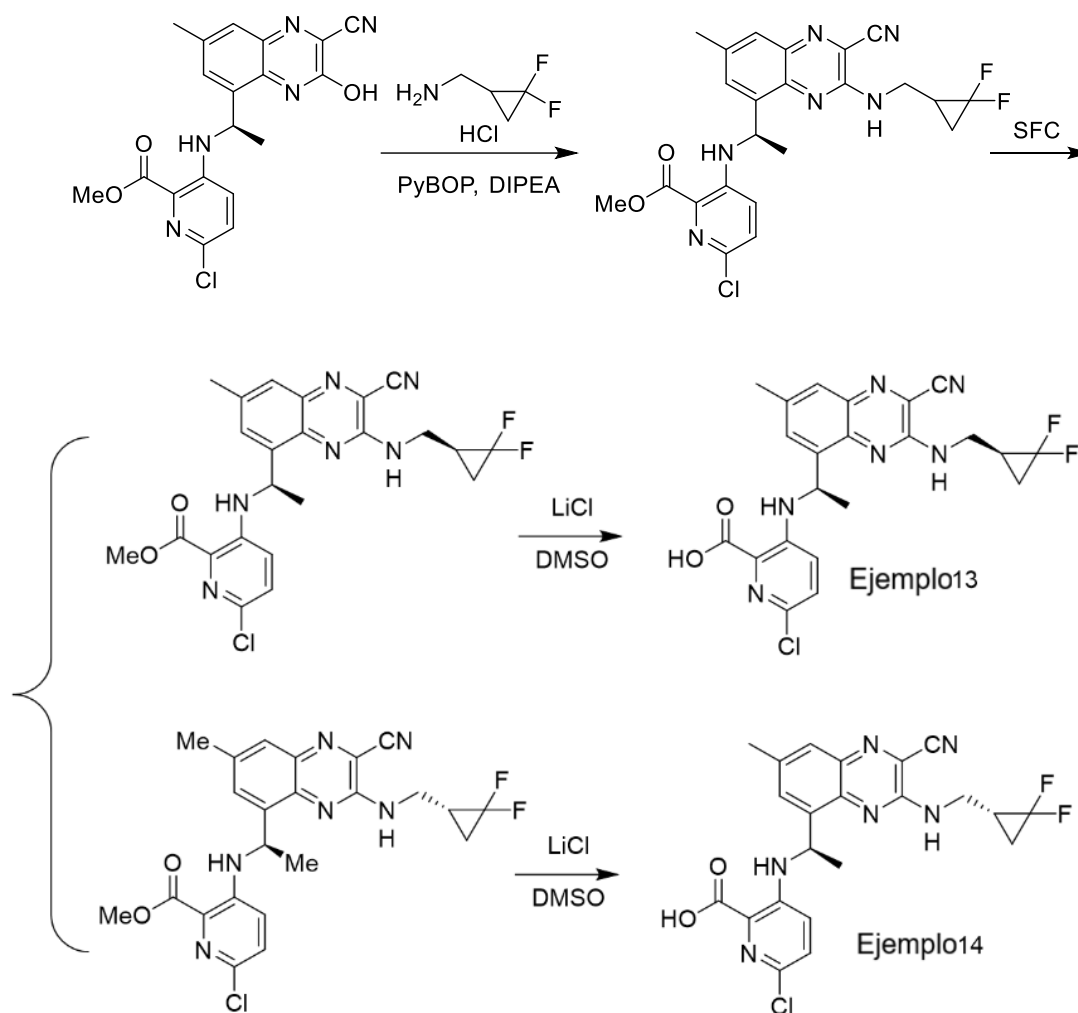
[00350] Paso B: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (20,0 mg, 39,9 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,20 ml) se le agregó cloruro de litio (8,46 mg, 200 μmol , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 5 horas. Una vez finalizada, la mezcla se enfrió a 20 °C y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 26 %-56 % fase B) para dar ácido (*R*)-6-cloro-3-(1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (12,7 mg, 25,5 μmol , 63,8 % de rendimiento, 97,3 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 509,2$.

[00351] RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,38 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,03 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,53 - 5,35 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 2H), 3,86 - 3,64 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,59 (br d, J = 6,8 Hz, 3H)

[00352] RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = -99,17, -99,22$.

[00353] Ejemplos 13 y 14

Ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*S*)-2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 13) y ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*R*)-2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (Ejemplo 14)



[00354] Paso A: Se añadió una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (200 mg, 503 μmol , 1,00 *eq.*) en N,N-dimetilformamida (2,00 ml) benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (392 mg, 754 μmol , 1,50 *eq.*) y diisopropiletilamina (325 mg, 2,51 mmol, 438 μl , 5,00 *eq.*). La reacción se agitó a 15 °C durante 20 minutos. A la mezcla anterior se añadió clorhidrato de (2,2-difluorociclopropil)metanamina (108 mg, 75 μmol , 1,50 *eq.*). La reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. Una vez finalizada, la mezcla se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (10,0 ml $\times$ 3). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) y *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 64 %-94 % fase B durante 10 min) para dar 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metil (30,0 mg, 61,6 μmol , 12,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 487,2$.

[00355] Paso B: A una mezcla de 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (30,0 mg, 61,6 μmol , 1,00 *eq.*) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 50 mm, 10 μm); fase móvil: fase A: hexanos, fase B: 0,1 % de amoníaco en isopropanol; fase B %: 12 %, modo de elución isocrática). Las fracciones deseadas se recolectaron y concentraron para dar el metil éster del Ejemplo 13 (11,0 mg, 22,4 μmol , 36,3 % de rendimiento, 99,0 % de pureza) como un sólido amarillo (primer isómero de elución LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 487,3$.) y el metil éster del Ejemplo 14 (11,0 mg, 21,9 μmol , 35,6 % de rendimiento, 97,1 % de pureza) se aisló como un sólido amarillo (segundo isómero de elución, LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 487,3$).

[00356] Saponificación de los metil ésteres de los ejemplos 13 y 14

[00357] A una solución del metil éster del Ejemplo 13 (10,0 mg, 20,5 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) se agregó cloruro de litio (8,71 mg, 205 μmol , 10,0 *eq.*). La reacción se agitó a 130 $^\circ\text{C}$ durante 5 horas. Una vez finalizado, la mezcla se enfrió a 20 $^\circ\text{C}$. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), fase B: acetonitrilo; gradiente: 22 % -52 % fase B durante 10 min) para dar el Ejemplo 13 (4,12 mg, 8,60 μmol , 41,9 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M}-1]^- = 471,2$.

[00358] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,25 (br s, 1H), 8,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,06 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,49 - 5,35 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,48 - 1,35 (m, 1H).

[00359] RMN ^{19}F (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -126,46, -126,87, -141,37, -141,79.

[00360] A una solución del metil éster del Ejemplo 14 (10,0 mg, 20,5 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (0,50 ml) se le agregó cloruro de litio (8,71 mg, 205 μmol , 10,0 *eq.*). La

reacción se agitó a 130 °C durante 5 horas. Una vez finalizado, la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm×10 um; fase móvil: fase A: agua (10 mmol/l NH₄HCO₃), fase B: acetonitrilo; gradiente: 24 % -54 % fase B durante 10 min) para dar el Ejemplo 14 (5,15 mg, 10,8 μmol, 52,5 % de rendimiento, 99,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M-1]⁻ = 471,2.

[00361] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,25 (br s, 1H), 8,00 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,05 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,49 - 5,37 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,64 - 1,58 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,46 - 1,33 (m, 1H).

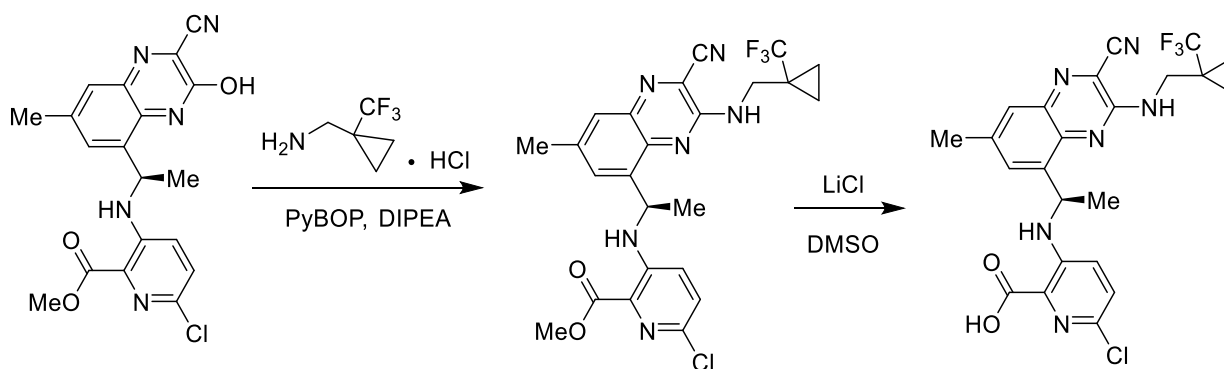
[00362] RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ = -126,40, -126,81, -141,44, -141,52.

[00363] Ejemplo 15

ácido

(*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-

(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00364] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (100 mg, 251 μmol, 1,00 eq.), (1-(trifluorometil)ciclopropil)metanamina clorhidrato (53,3 mg, 251 μmol, 1,00 eq., HCl) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) se le agregó benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (157 mg, 302 μmol, 1,20 Eq.) y diisopropiletilamina (162 mg, 1,26 mmol, 219 μl, 5,00 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 15 °C y se agregó al agua (2,00 ml) lentamente, durante este período, se formó precipitado amarillo, se filtró la suspensión, se recolectó la torta y se secó a presión reducida para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (45,0

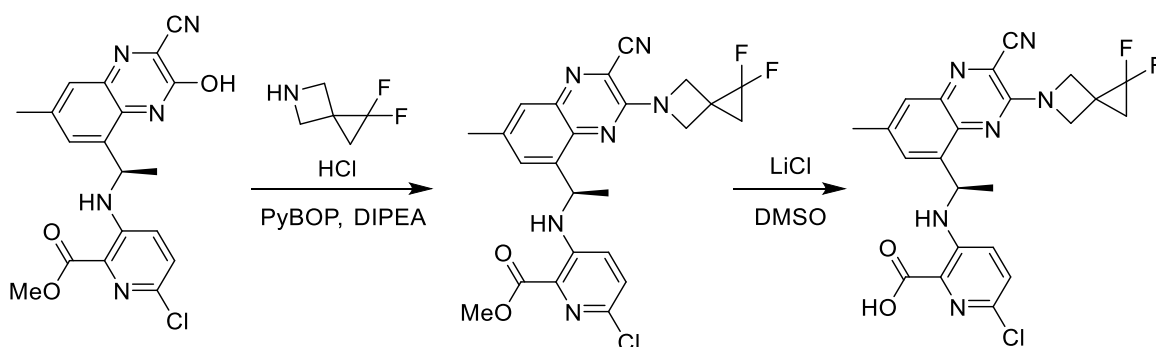
mg, 71,1 μmol , 28,3 % de rendimiento, 82 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 519,2$.

[00365] Paso B: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-7-metil-3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metil (45,0 mg, 71,1 μmol , 1,00 *eq.*) en dimetil sulfóxido (1,00 ml) se le añadió cloruro de litio (30,1 mg, 711 μmol , 14,6 μl , 10,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y luego se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 62 %-92 % fase B) para dar ácido (*R*)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-7-metil-3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (4,26 mg, 8,40 μmol , 11,8 % de rendimiento, 99,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 505,2$.

[00366] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,57 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,65 - 5,54 (m, 1H), 4,14 - 3,91 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,04 - 0,93 (m, 4H).

[00367] Ejemplo 16

ácido (*R*)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,3]hexano-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00368] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (50,0 mg, 126 μmol , 1,00 *eq.*), benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (98,1 mg, 188 μmol , 1,50 *eq.*) y diisopropiletilamina (81,2 mg, 628 μmol , 109 μl , 5,00 *eq.*) en *N,N*-dimetilformamida (1,00 ml) se agitó a 20 °C durante 20 minutos. A la mezcla anterior se añadió 1 clorhidrato de 1,1-difluoro-5-azaespiro[2,3]hexano (29,3 mg, 188 μmol , 1,50 *eq.*) a 20 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante

1 hora. Una vez finalizado, la mezcla se diluyó con agua (3,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo ($3 \times 3,00$ ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 1:3) para dar (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (55,0 mg, 75,0 μmol , 59,6 % de rendimiento, 68,0 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 499,2$.

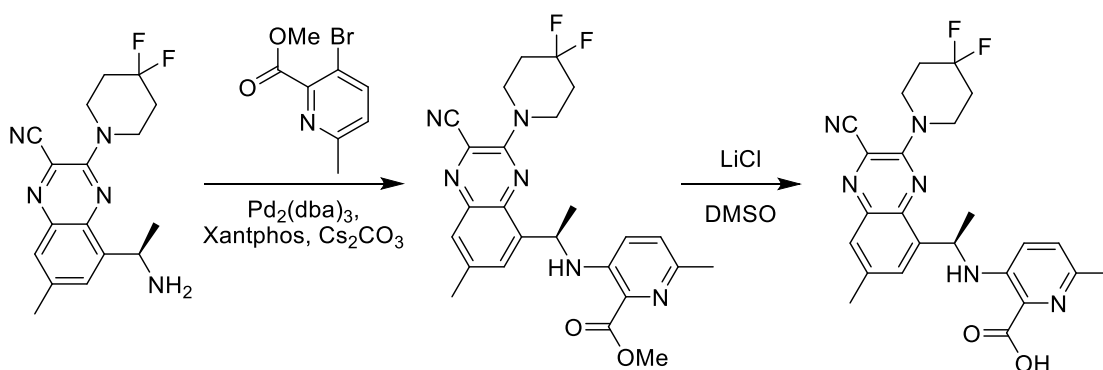
[00369] Paso B: A una solución de (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (50,0 mg, 90,2 μmol , 1,00 eq.) en dimetil sulfóxido (1,00 ml) se le agregó cloruro de litio (38,2 mg, 902 μmol , 10,0 eq.). La reacción se agitó a 130 °C durante 2 horas. Una vez finalizado, la mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante *HPLC preparativa* (columna: YMC-Actus Triart C18 150 * 30 mm * 7 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 63 %-93 % fase B) para dar ácido (R) -6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro [2,3]hexano-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (14,4 mg, 29,7 μmol , 32,9 % de rendimiento, 99,9 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M}-1]^- = 483,0$.

[00370] RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,96 (br s, 1H), 8,57 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,41 (quin, J = 12,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,51 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,88 (br t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00371] ^{19}F RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -137,62.

[00372] Ejemplo 17

Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico



[00373] Paso A: A una solución de (R)-5-(1-aminoetil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-2-carbonitrilo (100 mg, 272 μ mol, 1,00 eq, sal de clorhidrato), metil 3-bromo-6-metilpicolinato (125 mg, 544 μ mol, 2,00 eq.), Xantphos (31,5 mg, 54,4 μ mol, 0,20 eq.), carbonato de cesio (354 mg, 1,09 mmol, 4,00 eq.) en dioxano (2,00 ml) se añadió tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0) (24,9 mg, 27,2 μ mol, 0,10 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y luego se concentró directamente para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) para dar metil (R)-3-(((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolinato (100 mg, 208 μ mol, 76,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 481,2.

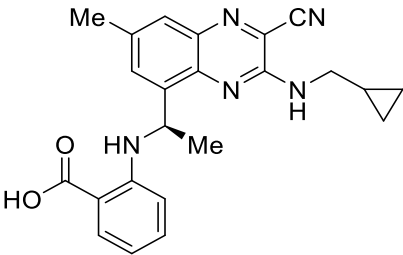
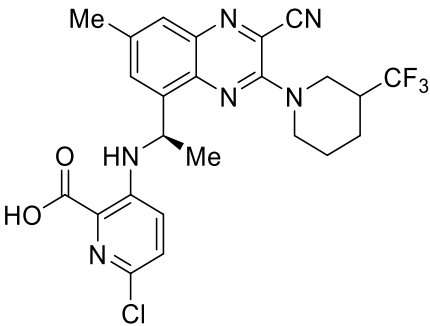
[00374] Paso B: Se agregó una mezcla de metil (R)-3-(((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolinato en dimetil sulfóxido (0,5 ml) cloruro de litio (79,4 mg, 1,87 mmol, 38,4 μ l, 10,0 eq.). La reacción se agitó a 120 °C durante 8 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 25 °C y luego se concentró directamente para obtener un residuo. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10,0 ml $\times$ 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para dar ácido (R)-3-(((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico (25,6 mg, 53,7 μ mol, 28,7 % de rendimiento, 97,9 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 467,1.

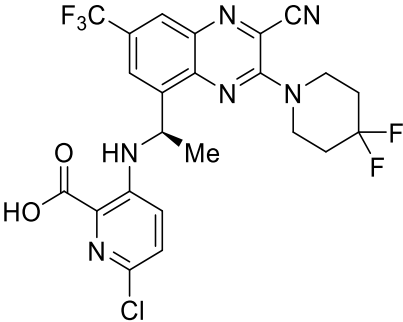
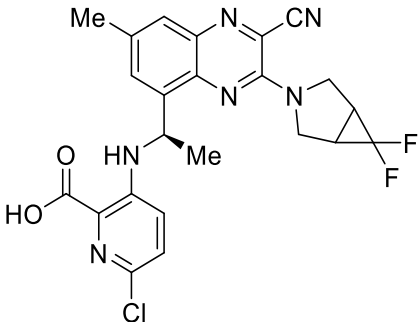
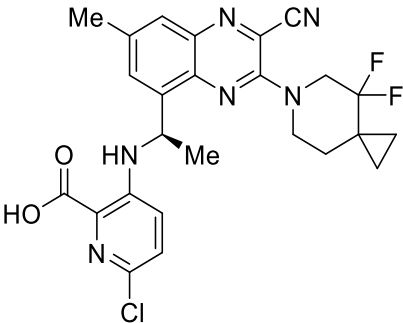
[00375] RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,09 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,43 (quin, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 - 2,14 (m, 4H), 1,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

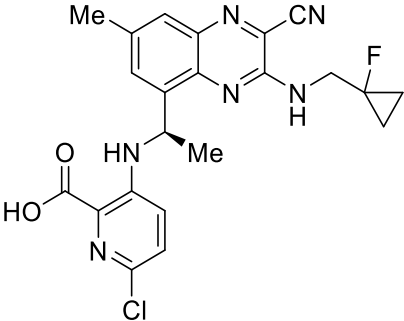
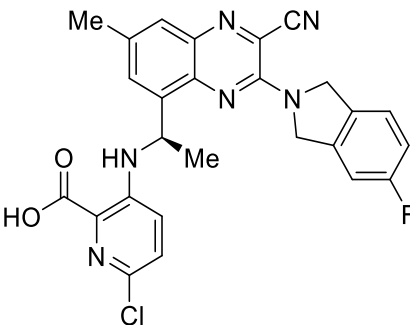
[00376] Ejemplos 18-105

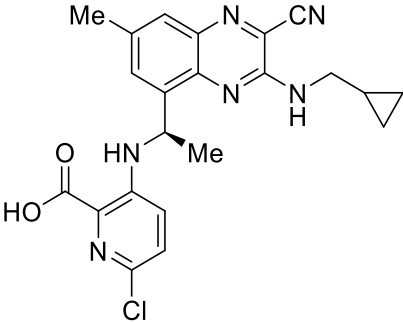
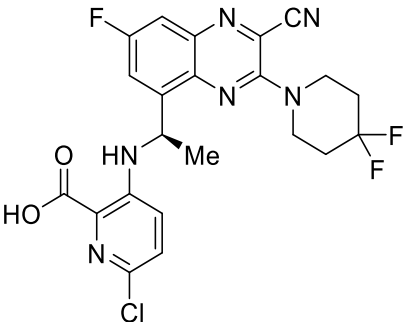
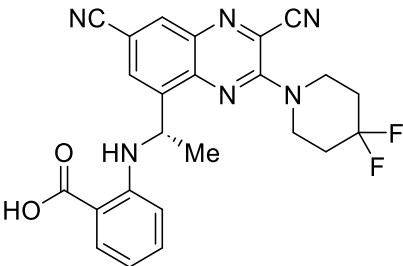
[00377] Los compuestos de la Tabla 1 se preparan esencialmente de acuerdo con los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos anteriores, o como se establece en los esquemas y ejemplos inmediatamente debajo de la Tabla 1.

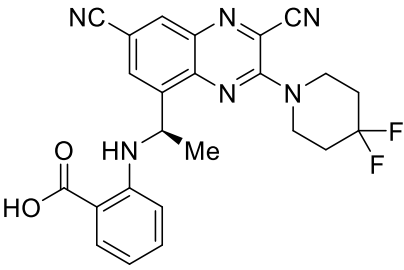
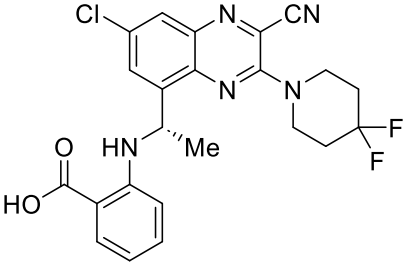
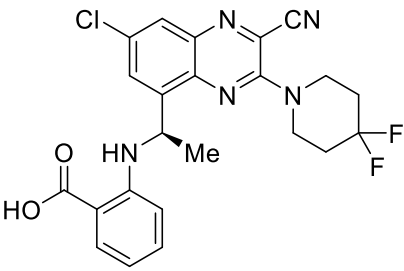
Tabla 1.

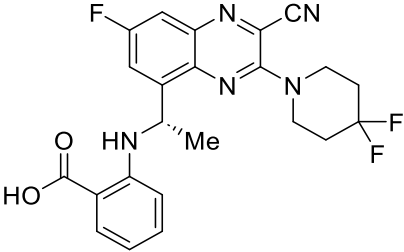
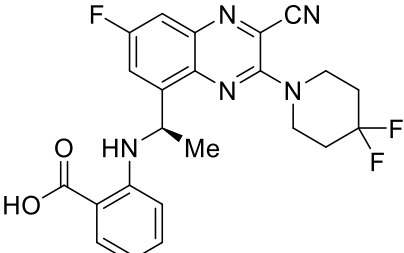
Ej. nro.	Estructura	Datos espectrales
18	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,22 (br s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,18 (ddd, J = 1,6, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,69 - 5,46 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 - 1,18 (m, 1H), 0,71 - 0,59 (m, 2H), 0,38 (q, J = 4,8 Hz, 2H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 402,2$.
19	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,95 (br s, 1H), 8,56 - 8,44 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 4,50 (br t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 1H), 2,43 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 5H). RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6) δ = -71,01. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 541,2$.

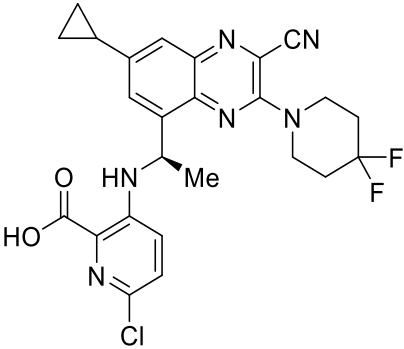
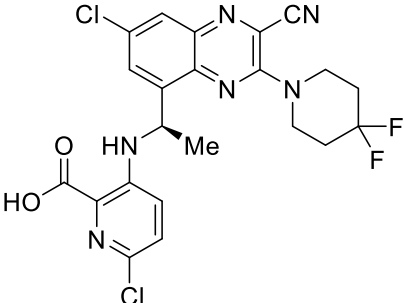
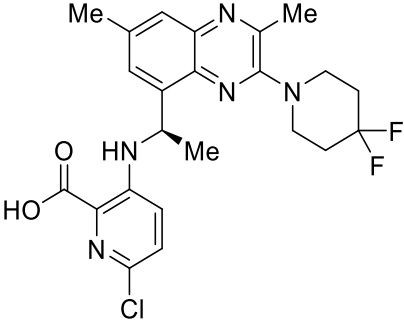
20	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,57 - 8,46 (m, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,46 (m, 1H), 4,11 - 3,93 (m, 4H), 2,35 - 2,09 (m, 5H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ = -60,93, -94,78. LCMS [M + 1]⁺ = 541,1.
21	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,02 - 8,78 (m, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (br d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,12 (m, 4H), 2,83 (br d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ = -129,01, -129,43, -154,05, -154,48. LCMS [M + 23]⁺ = 507,2.
22	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,05 - 8,81 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,44 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).

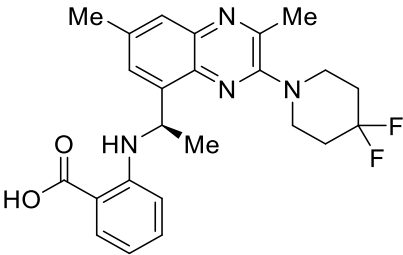
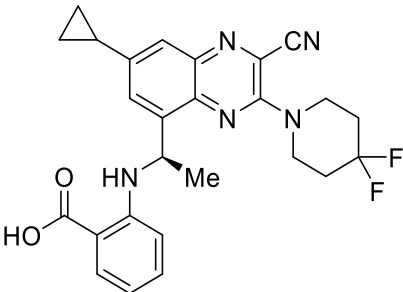
	metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	3H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,63 (br s, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -110,16, -110,40. LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 535,2$.
23	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7,57 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 14,8, 18,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 14,8, 21,6 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 - 0,97 (m, 2H), 0,93 - 0,78 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz, metanol- d_4) δ = -186,97. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 455,1$.
24	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-(5-fluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,15 - 12,80 (m, 1H), 8,55 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 5,39 - 5,09 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6) δ = -115,29. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 503,2$.

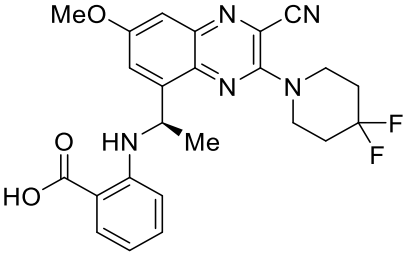
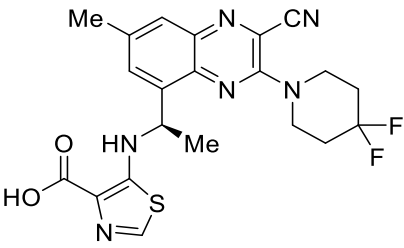
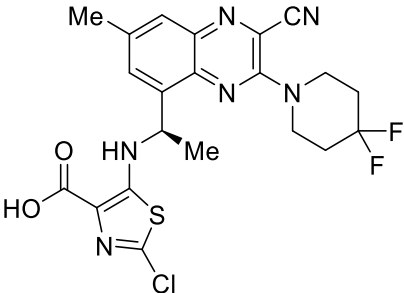
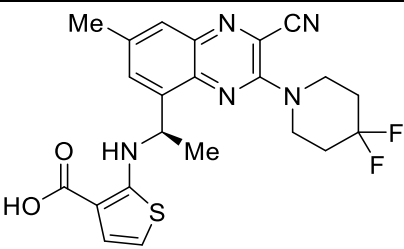
25	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,66 - 8,46 (br s, 1H), 7,82 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 1H), 0,49 - 0,41 (m, 2H), 0,34 - 0,26 (m, 2H). LCMS [<i>M</i> + 23] ⁺ = 459,3.
26	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,05 (br s, 1H), 8,45 (br d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,60 - 5,45 (m, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,29 - 2,15 (m, 4H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = -94,71, -111,49. LCMS [<i>M</i> + 1] ⁺ = 491,2.
27	 Ácido (S)-2-((1-(2,7-diciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 8,28 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 4H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹ F (400 MHz,

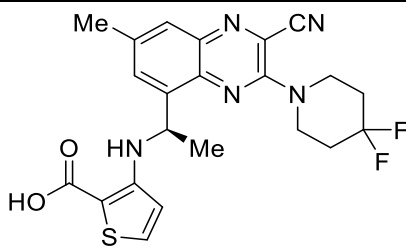
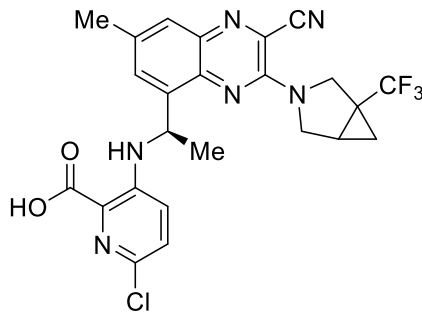
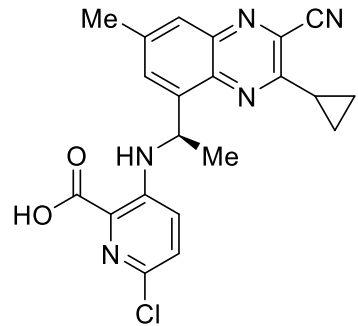
		CD ₃ OD) δ = -98,62. LCMS [M + H] ⁺ = 463,1.
28	 Ácido (R)-2-((1-(2,7-diciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 8,28 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,56 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 4H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, CD ₃ OD) δ = -98,62. LCMS [M + H] ⁺ = 463,1.
29	 Ácido (S)-2-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 7,78 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,45 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 4H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) δ = -98,51. LCMS [M + H] ⁺ = 472,3.
30		RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 7,78 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> =

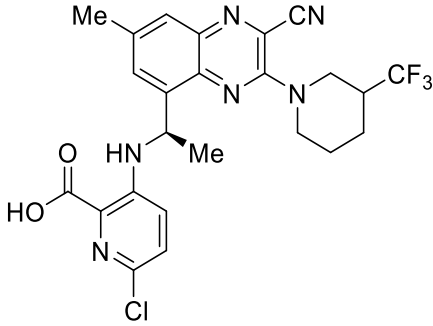
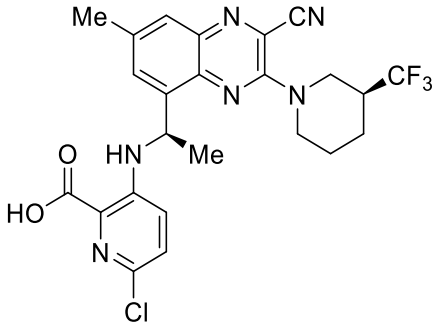
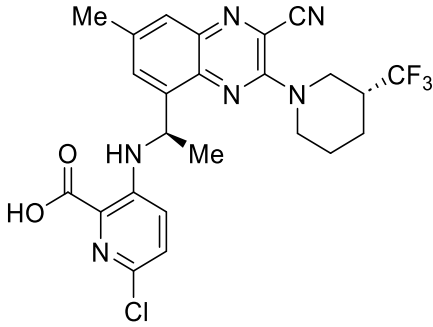
	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	8,4 Hz, 1H), 5,45 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 4H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (400 MHz, CD_3OD) $\delta = -98,51$. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 472,3$.
31	 Ácido (<i>S</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,90 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,04 - 7,16 (m, 1H), 6,53 (br t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 2,14 - 2,34 (m, 4H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) $\delta = -98,53, -112,81$. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 456,1$.
32	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-fluoroquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ 7,90 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (br d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,02 - 7,15 (m, 1H), 6,53 (br t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,60 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 2,13 - 2,36 (m, 4H), 1,68 (br d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{19}F (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) $\delta = -98,53, -112,81$. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 456,1$.

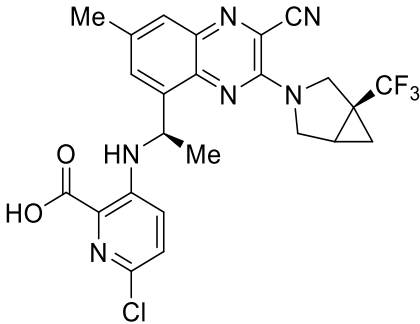
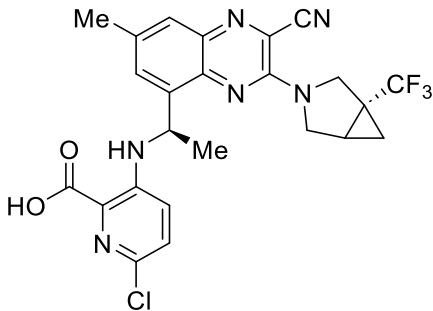
33	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,69 (br s, 1H), 8,37 (br d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 4H), 2,36 - 2,18 (m, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,16 - 1,03 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 1H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺: 513,1.
34	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(7-cloro-2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	LCMS [<i>M</i> + 1]⁺: 507,1.
35		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,94 (br s, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,28 - 2,13

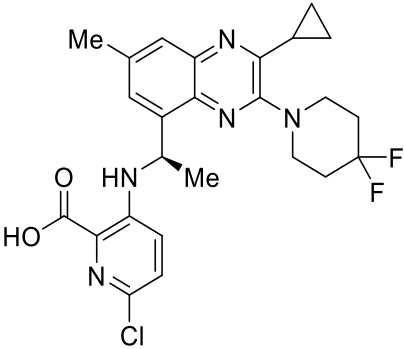
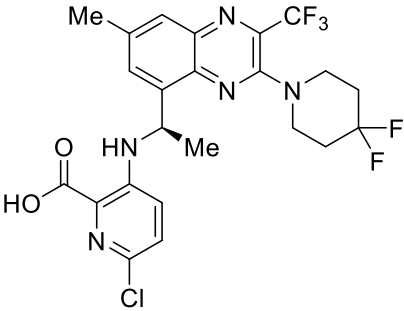
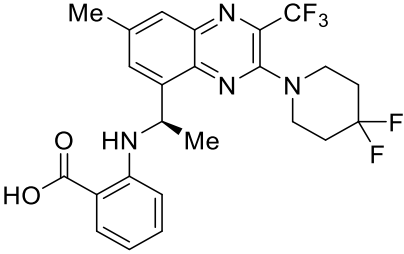
	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	(m, 4H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 476,1$.
36	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,64$ (br s, 1H), 8,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,54 - 6,40 (m, 2H), 5,56 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 4H), 1,61 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 441,2$.
37	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,24$ (br s, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 6,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,62 - 5,52 (m, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 4H), 2,36 - 2,19 (m, 4H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,08 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 2H), 0,88 - 0,80 (m, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 1H). LCMS $[M + 1]^+ : 478,2$.

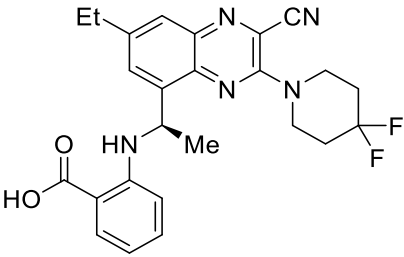
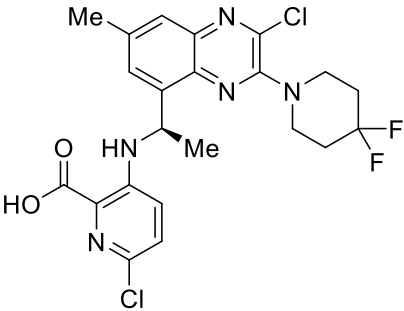
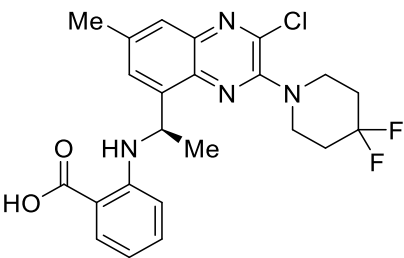
38	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metoxiquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
39	 Ácido (R)-5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,03 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,16 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 4H), 1,79 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 459,1.
40	 Ácido (R)-2-cloro-5-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiazol-4-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,10 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,08 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 4H), 1,78 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 515,1.
41		

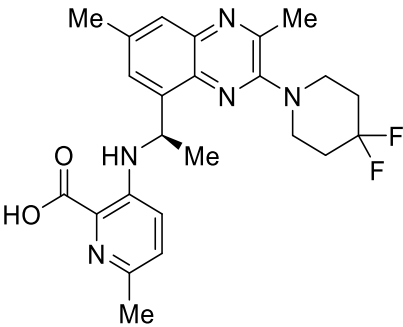
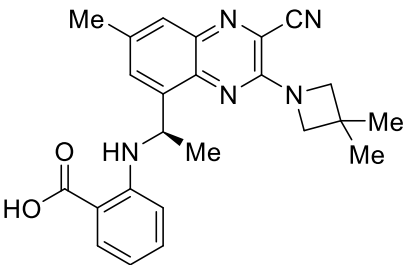
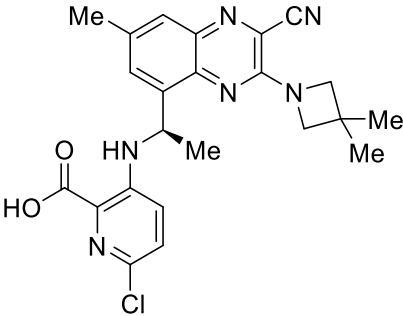
	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-3-carboxílico	
42	 Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-2-carboxílico	
43	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
44	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,51 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,80 Hz, 3H), 1,39 - 1,24 (m, 4H). LCMS [M + 1]⁺ = 408,1.

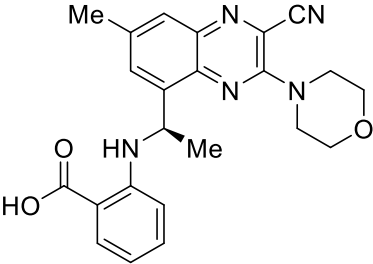
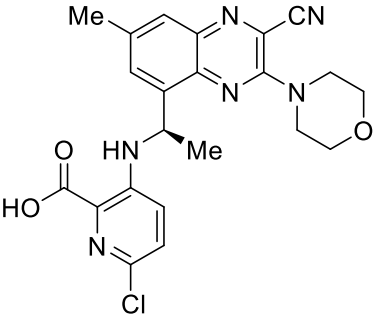
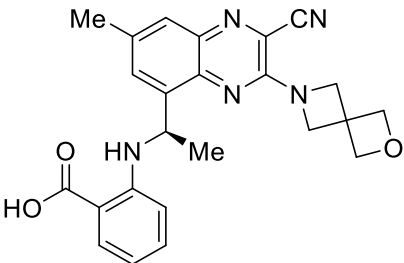
45	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,95 (br s, 1H), 8,56 - 8,44 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 4,50 (br t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 1H), 2,43 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 5H). LCMS [M + Na]⁺ = 541,2.
46A	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,98 (br s, 1H), 8,48 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 4,52 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,36 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,91 - 2,76 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 5H). LCMS [M-1]⁻ = 517,2.
46B		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,99 (br s, 1H), 8,52 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,49 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,37 (br d, J = 13,6 Hz,

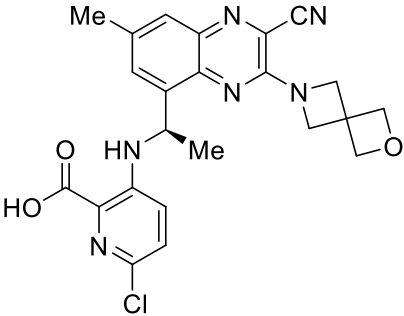
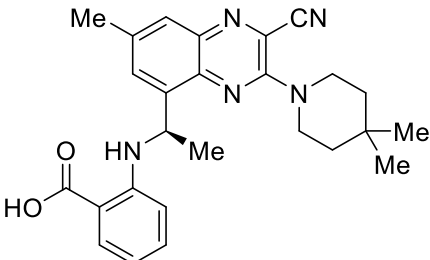
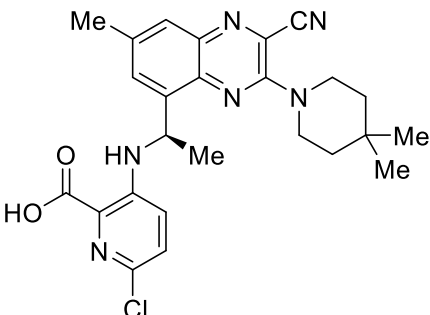
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>R</i>)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	1H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 5H). LCMS [M + Na]⁺ = 541,1.
47A	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1<i>S</i>)-1-(trifluorometilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
47B	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1<i>R</i>)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

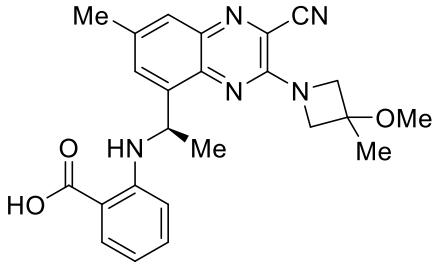
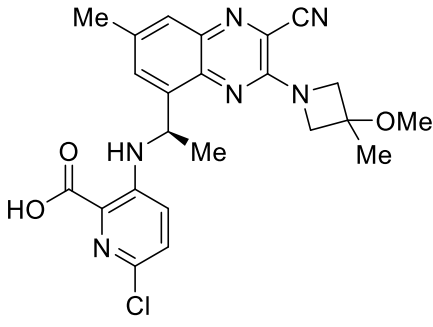
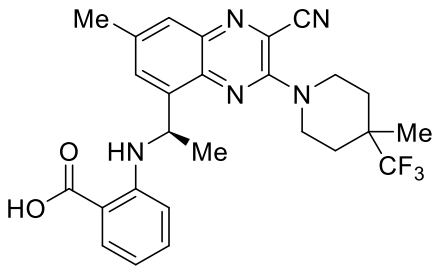
48	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciclopropil-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,56 - 5,46 (m, 1H), 3,59 - 3,58 (m, 4H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 - 1,19 (m, 2H), 1,17 - 1,15 (m, 2H). LCMS [M + 1]⁺ = 502,1.
49	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,99 (br s, 1H), 8,49 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (quin, J = 6,4 Hz, 1H), 3,57 (br t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,26 - 2,13 (m, 4H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 552,1.
50	 Ácido (R)-2-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metil-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,70 (br s, 1H), 8,51 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 6,50 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,61 - 5,46 (m, 1H), 3,58 (br t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 4H), 1,64

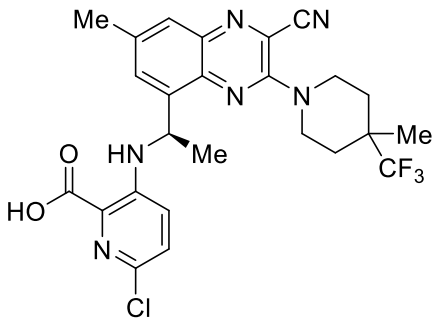
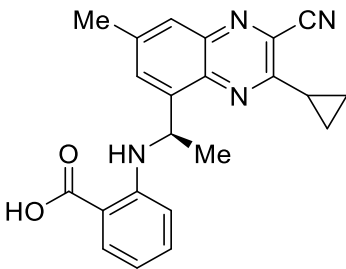
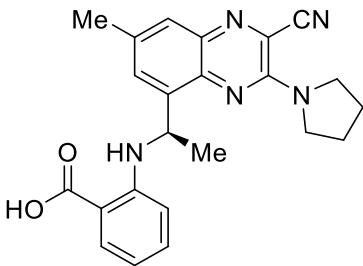
		(d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS [$M + 1$] $^+ = 495,3$
51	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-etilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,19 (dt, $J = 1,6$, 7,6 Hz, 1H), 6,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,67 - 5,46 (m, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 4H), 2,78 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 4H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). LCMS [$M + 1$] $^+ = 466,2$.
52	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
53	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,07 - 8,85 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,12 - 6,96 (m, 1H), 6,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,53 - 5,46 (m, 1H), 3,68

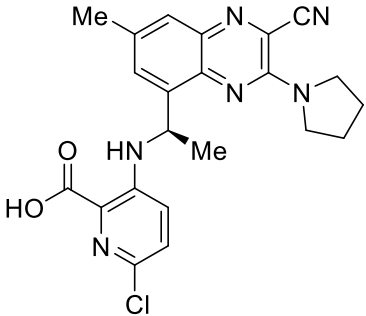
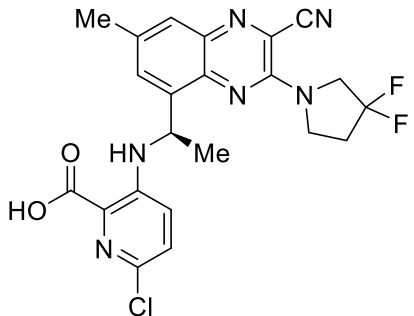
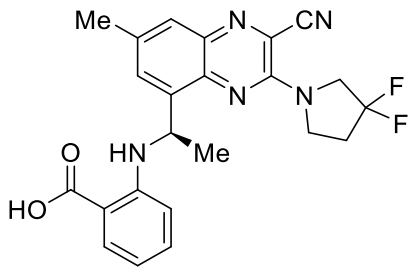
	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-cloro-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	(br t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 4H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 461,2$.
54	 Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-metilpicolínico	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,53$ (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,53 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 4H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 456,1$.
55	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,86$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 1H), 6,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,52 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,25 - 4,04 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,40 (s, 6H). LCMS $[M + 1]^+ = 416,1$.
56		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,56$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz,

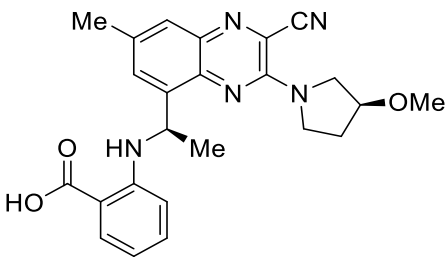
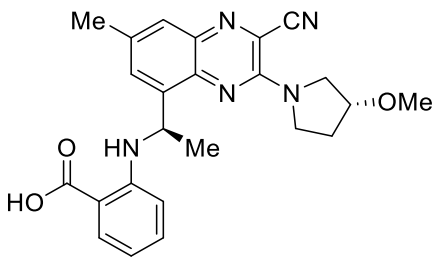
	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	³ H), 1,40 (s, 6H). LCMS [M + 1] ⁺ = 451,2.
57	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,87 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,19 - 7,00 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 4H), 3,83 - 3,70 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 418,1.
58	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 4H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 453,2.
59	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,87 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 1H), 6,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 4H), 4,68 - 4,60 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,65 (d, J

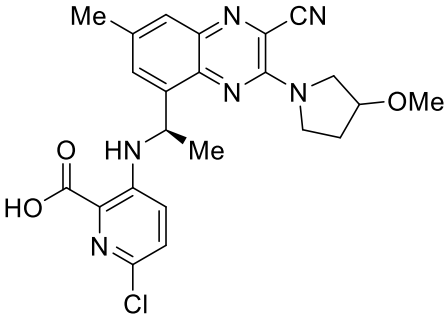
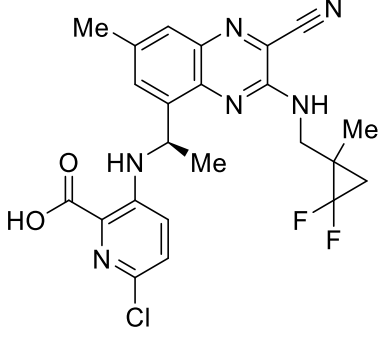
		= 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 430,2.
60	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,48 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 4H), 4,72 - 4,67 (m, 2H), 4,64 - 4,59 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 465,2.
61	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,88 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,68 - 1,60 (m, 7H), 1,08 (s, 6H). LCMS [M + H] ⁺ : 444,2.
62	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,62 (br s, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,54 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,08 (s, 6H). LCMS [M + H] ⁺ : 479,1.

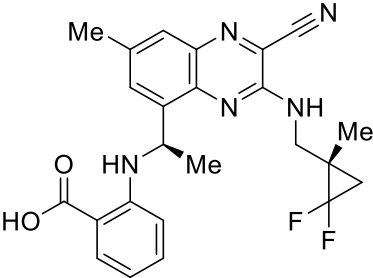
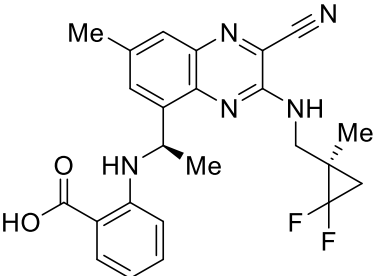
63	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (br d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 6,49 (br t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 2H), 4,28 (dd, <i>J</i> = 10,8, 12,0 Hz, 2H), 3,36 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,65 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 432,2.
64	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,62 (s, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 467,1.
65	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,90 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 0,88 Hz, 1H), 7,10 (ddd, <i>J</i> = 1,6, 7,1, 8,6 Hz, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H), 6,41 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,26 (br d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 2H),

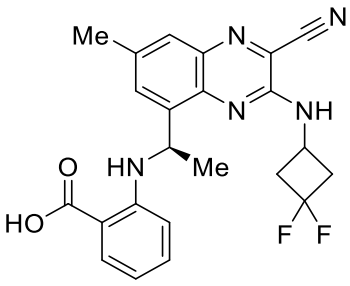
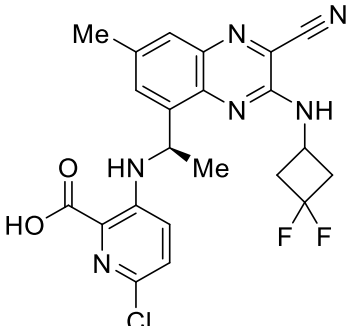
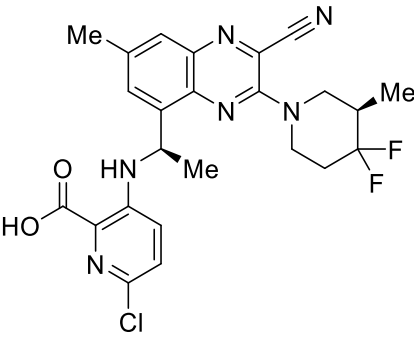
		2,44 (s, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (s, 3H). LCMS $[M + H]^+ : 498,1$.
66	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,66$ (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,24 (br t, $J = 12,8$ Hz, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (dt, $J = 4,0, 12,8$ Hz, 2H), 1,73 (br d, $J = 6,8$ Hz, 5H), 1,37 (s, 3H). LCMS $[M + Na]^+ : 555,1$.
67	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-ciclopropil-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,88$ (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 1H), 6,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,64 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 4H). LCMS $[M + 1]^+ = 373,1$.
68	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,87$ (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (ddd, $J = 1,6, 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 6,51 - 6,44 (m, 1H), 6,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (td, $J = 3,6, 6,8$ Hz, 4H), 1,64 (d, J

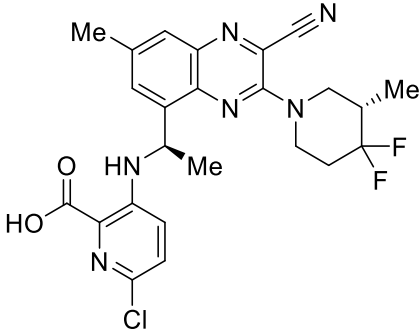
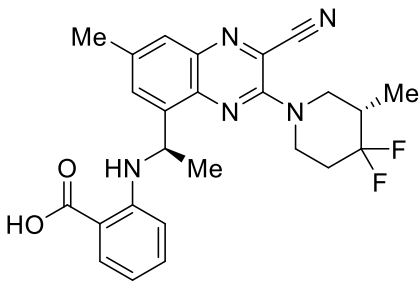
		= 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ = 402,2.
69	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(pirrolidina-1-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,53(s, 1H), δ = 7,50(s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05 - 3,77 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (td, J = 3,6, 6,4 Hz, 4H), 1,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 459,2.
70	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,14 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 495,1.
71	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,87 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,07 (ddd, J = 1,6, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

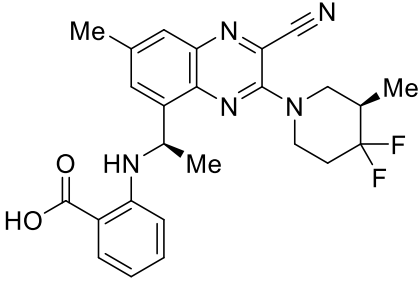
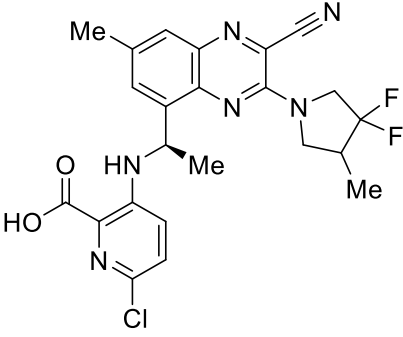
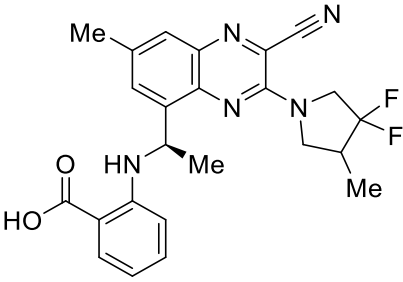
		LCMS [M + H] ⁺ = 438,2.
72A y 72B	 Ácido 2-((((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico O  Ácido 2-((((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	Purificado por SFC después de la saponificación: Primer producto final de elución (Ejemplo 72A): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,76 (br d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,82 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,44 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,12 (br d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 432,0. Segundo producto final de elución (Ejemplo 72B): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,88 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (ddd, <i>J</i> = 1,6, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 6,52 - 6,48 (t, <i>J</i> = 7,2, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 432,0.

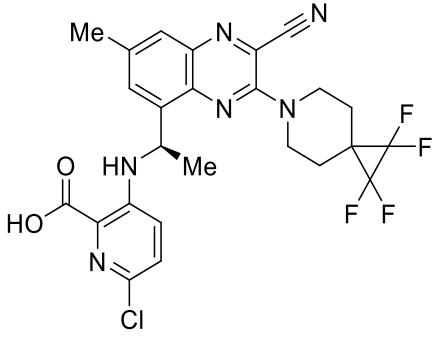
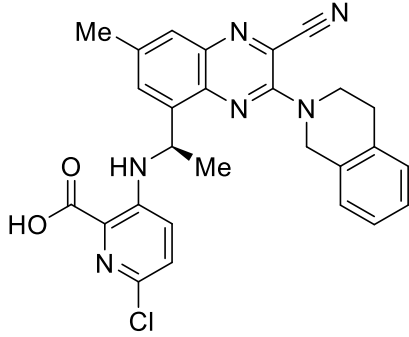
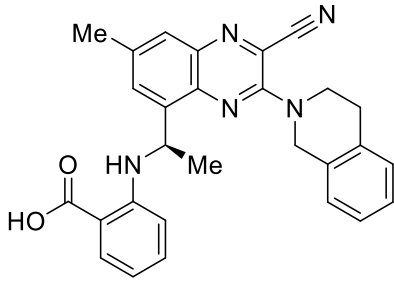
73	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Primer isómero de elución: RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 5,52 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 - 2,08 (m, 2H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 467,2$. Segundo isómero de elución: RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 467,3$.
74		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,55 (m, 1H), 3,96 - 3,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,69 (dd, J = 1,6, 6,4 Hz, 3H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,27 - 1,13 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 509,1$.

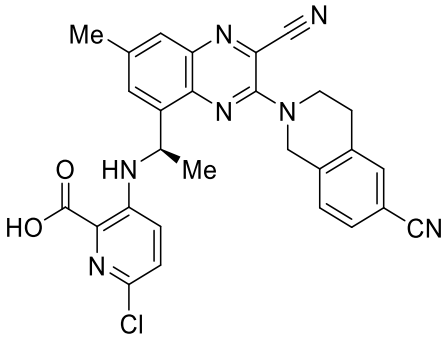
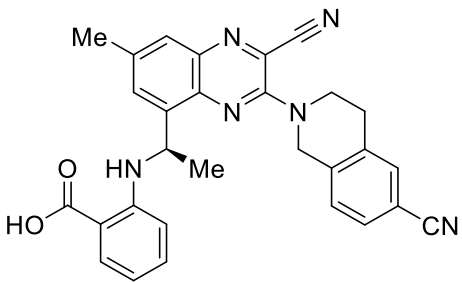
	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
75A y 75B	 Ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-(((S)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico Y  Ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-(((R)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 75A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,90 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,36 (t, J = 2,0 Hz, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 452,1$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 75B: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,91 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,64 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,37 - 1,33 (m,

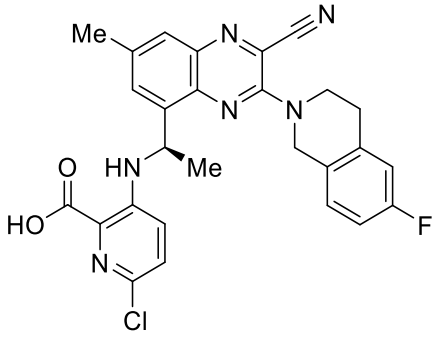
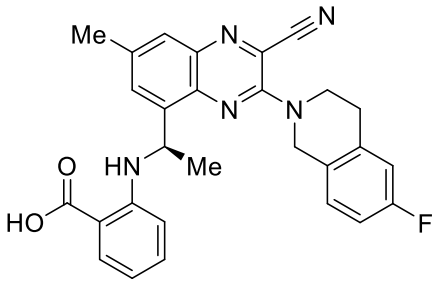
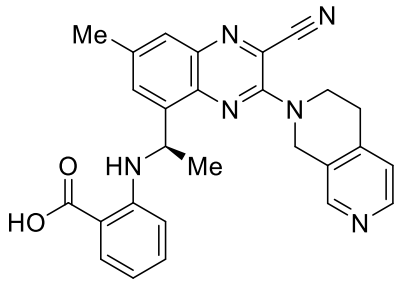
		3H), 1,22 - 1,14 (m, 1H). LCMS [M + 1] ⁺ = 452,1.
76	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,88 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,53 - 6,44 (m, 1H), 6,36 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 1H), 3,18 - 2,98 (m, 2H), 2,95 - 2,73 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 438,1.
77	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,60 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,61 - 5,55 (m 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,96 - 2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 495,1.
78A		RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,69 - 7,58 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,42 - 2,15 (m, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz,

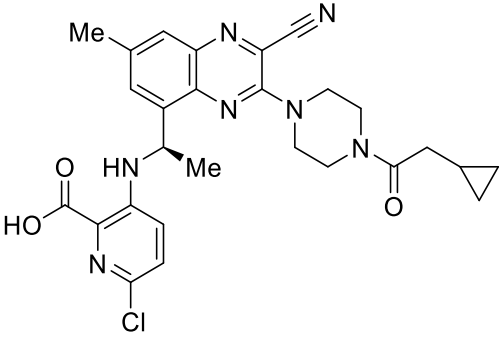
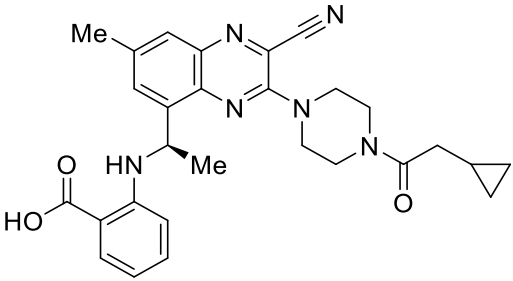
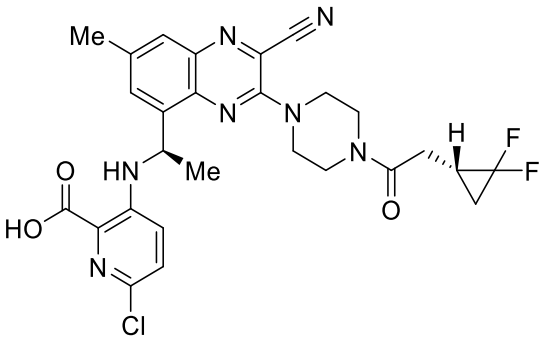
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	3H), 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ : 501,2$.
78B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,72 - 7,58 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,42 - 4,14 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 3,26 (br dd, $J = 11,2, 12,8$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 - 2,10 (m, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 501,2$.
79A	 Ácido 2-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,88 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,09 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,53 - 6,44 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 2,44 (br d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,40 - 2,08 (m, 3H), 1,67 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 466,2$.

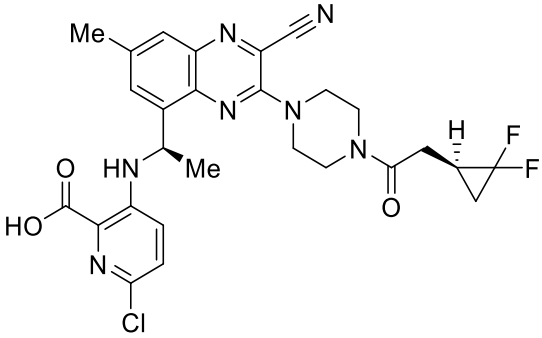
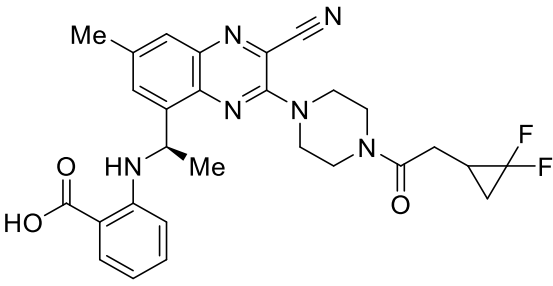
79B	 Ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-4,4-difluoro-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,90 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,12 (dt, <i>J</i> = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,63 - 5,51 (m, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,26 (br dd, <i>J</i> = 10,8, 12,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,44 - 2,19 (m, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,16 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ : 466,2.
80	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,60 (s, 1H), 7,56 (br d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 3,2, 9,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, <i>J</i> = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,18 (m, 3H), 3,82 - 3,62 (m, 1H), 2,82 (tt, <i>J</i> = 8,0, 16,4 Hz, 1H), 2,43 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 509,1.
81		

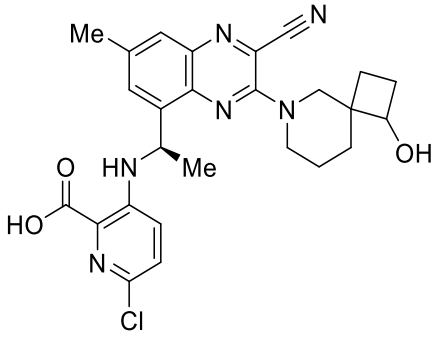
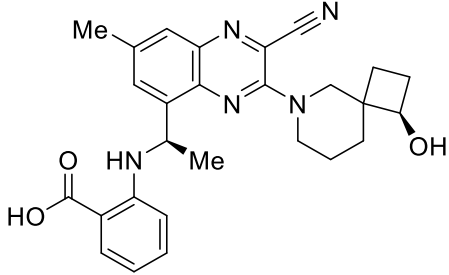
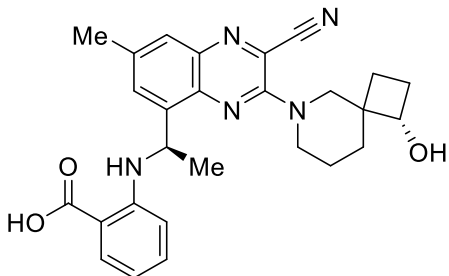
	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
82	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,10 (s, 4H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ = 549,2.
83	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,63 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 7,27 (br d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 3H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,56 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (br d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (br t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 521,1.
84		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,88 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 2H), 7,26 (br d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 3H), 7,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> =

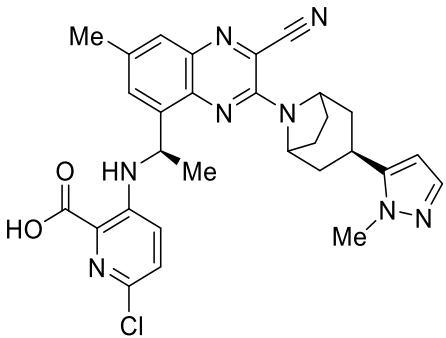
	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	6,8 Hz, 2H), 4,12 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,13 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 464,2$.
85	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,67 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,51 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,02 - 4,95 (m, 2H), 4,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 546,1$.
86	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(6-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,88 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (br d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,18 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 489,2$.

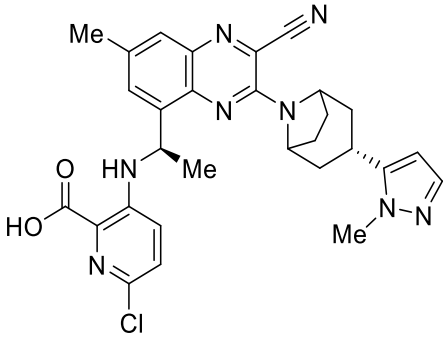
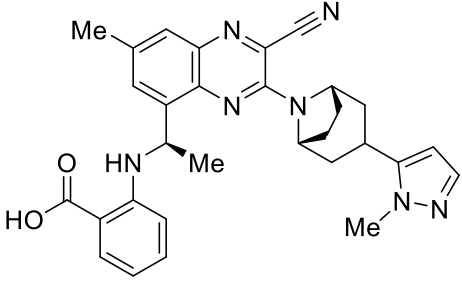
87	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,85 (br s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,52 - 5,37 (m, 1H), 4,87 (q, <i>J</i> = 16,4 Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (br t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
88	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,54 (br s, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 3H), 6,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,51 - 5,48 (m, 1H), 4,97 - 4,79 (m, 2H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + Na] ⁺ = 504,2.
89	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,59 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,12 (br t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (br d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,49 - 5,48 (m, 1H), 4,99 - 4,88 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,09 (br s,

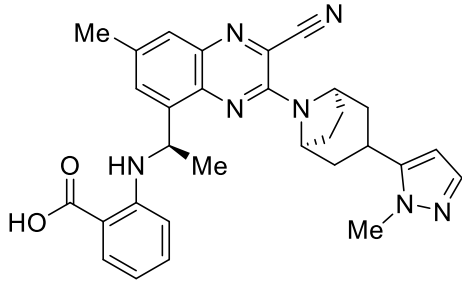
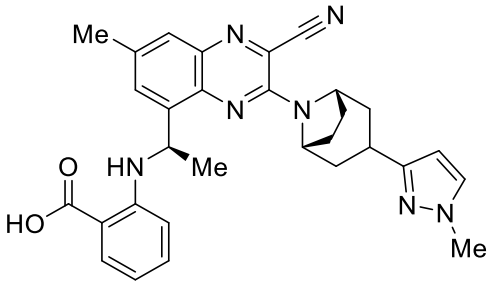
		2H), 2,42 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 465,2$.
90	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,67$ (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,53 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 1H), 0,61 - 0,54 (m, 2H), 0,23 (q, $J = 4,8$ Hz, 2H). LCMS $[M + H]^+ = 534,3$.
91	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-ciclopropilacetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,91 - 7,84$ (m, 1H), 7,67(s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,57 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,11 - 1,00 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H). LCMS $[M + H]^+ = 499,3$.
92A y 92B		Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 92A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,70 - 7,65$ (m,

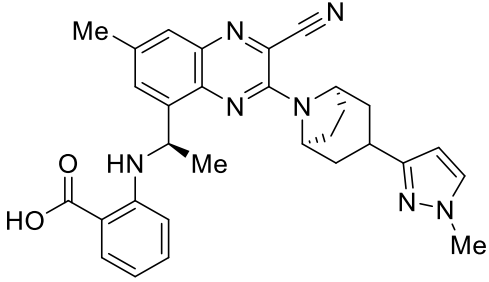
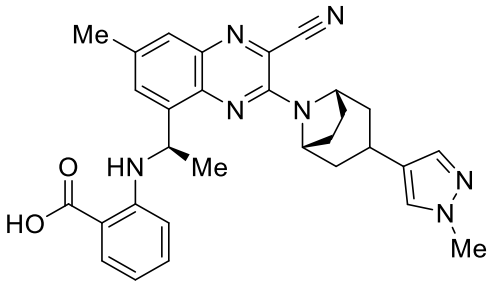
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-(2-((<i>S</i>)-2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-(2-((<i>R</i>)-2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,95 - 3,76 (m, 8H), 2,70 (br d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,21 - 1,08 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 592,2$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 92B: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,67$ (s, 2H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 8H), 2,70 (br d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 592,2$.
93	 Ácido 2-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-(2-(2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

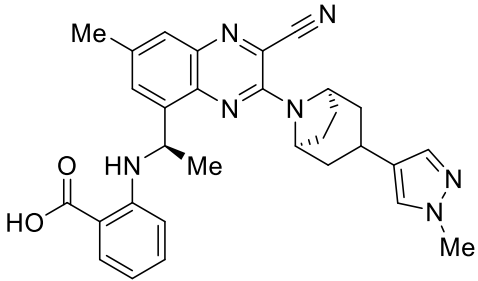
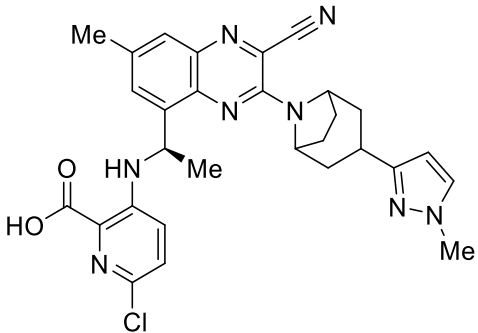
94	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonano-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
95A y 95B	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1R)-1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonano-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico Y  Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1S)-1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonano-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	Purificado por SFC después de la saponificación: Primer isómero de elución 95A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,68 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,53 (m, 2H), 7,25 - 7,07 (m, 1H), 6,50 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,94 (br s, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 3,79 (br dd, <i>J</i> = 6,0, 12,8 Hz, 1H), 3,48 (br dd, <i>J</i> = 2,4, 12,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,40 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,65 (m, 5H), 1,61 (br d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 2H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 472,2. Segundo isómero de elución 95B: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,69 (br s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> =

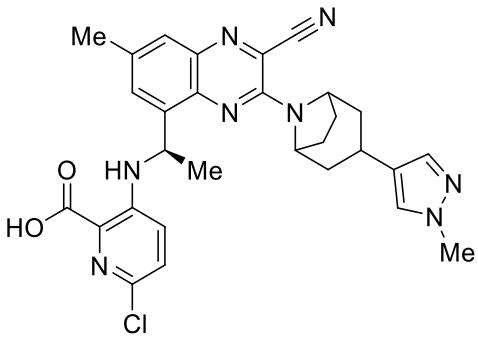
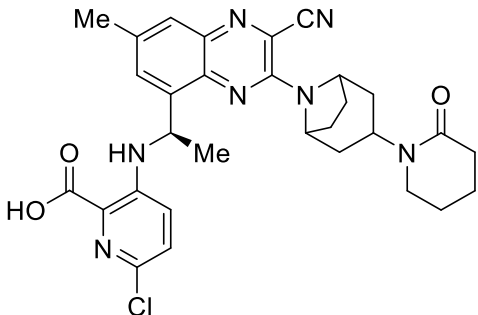
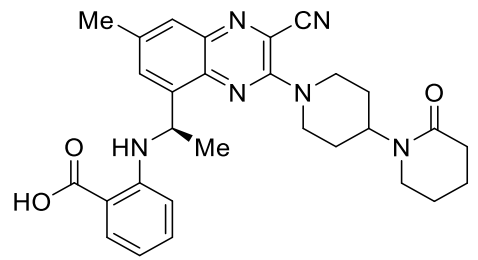
		1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,02 (m, 1H), 6,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,4, 14,8$ Hz, 1H), 5,52 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,20 - 4,72 (m, 1H), 4,27 (br dd, $J = 9,6, 12,8$ Hz, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 1H), 3,80 (br t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,54 (br dd, $J = 3,2, 13,2$ Hz, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,65 (m, 4H), 1,60 (br dd, $J = 2,4, 6,4$ Hz, 4H), 1,26 - 1,19 (m, 1H). LCMS $[M + 1]^+ = 472,2$.
96A Y 96B	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce a 96A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,62$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,24 - 1,95 (m, 8H), 1,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 557,3$.

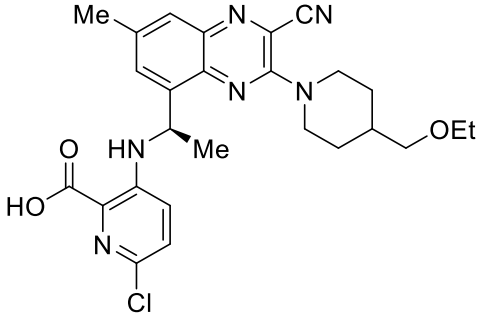
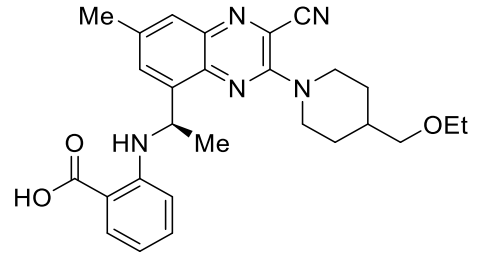
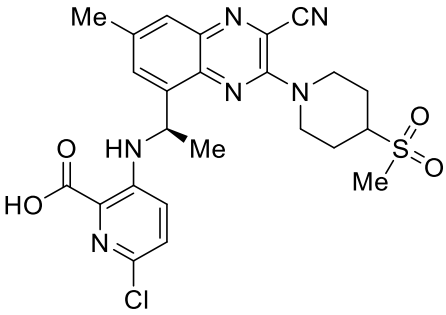
	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Segundo isómero de elución que conduce a 96B: RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 1H), 5,05 - 4,99 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 557,3$.
97A y 97B	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico Y	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce a 97A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,47 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,68 - 5,52 (m, 1H), 5,14 - 5,05 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,25 - 1,93 (m, 8H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 522,2$.

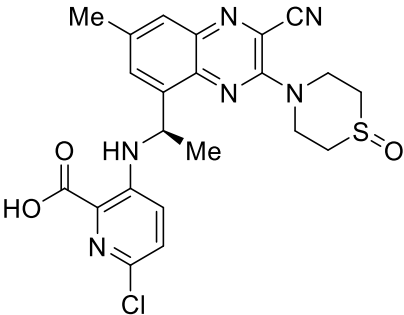
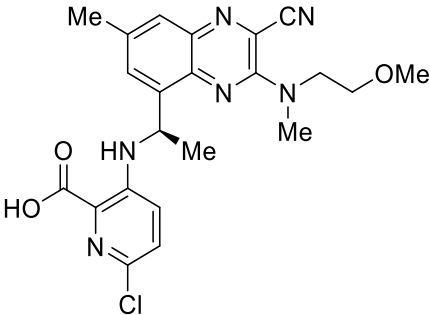
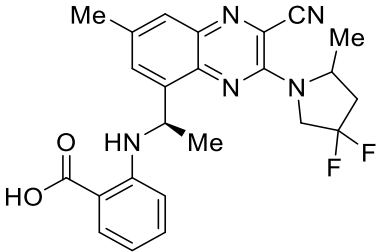
	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	Segundo isómero de elución que conduce a 97B: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,47 (br s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 5,07 - 4,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,07 - 3,03 (m, 1H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 522,2$.
98A y 98B	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico Y	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce a 98A: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,32 - 8,05 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,56 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 1H), 6,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,18 - 2,00 (m, 4H), 1,67 (d, J

	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	= 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 522,2. Segundo isómero de elución que conduce a 98B: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,36 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,57 - 5,47 (m, 1H), 5,21 - 5,06 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 522,2.
99A y 99B	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico Y	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce a 99A: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,68 (br s, 1H), 8,43 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 3,72

	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	(s, 3H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 6H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 544,3$. Primer isómero de elución que conduce a 99B: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,69$ (br s, 1H), 8,45 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,00 (br d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 522,3$.
100	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

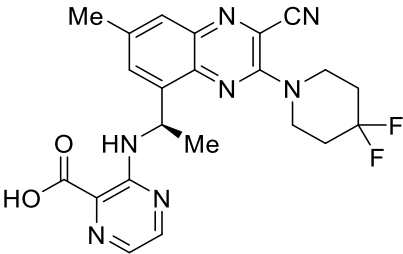
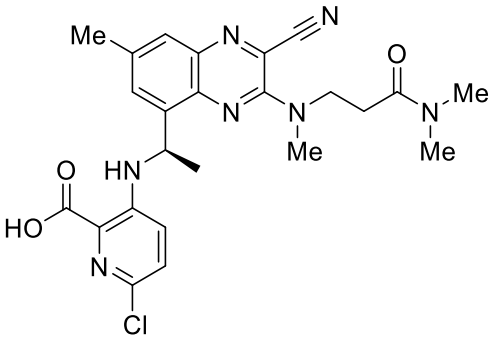
	azabicclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
101	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-8-azabicclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
102	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(2-oxopiperidin-1-il)-8-azabicclo[3,2,1]octan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
103		

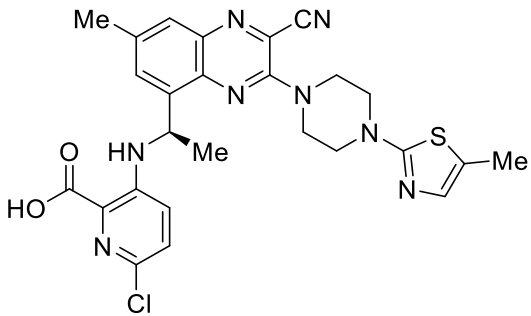
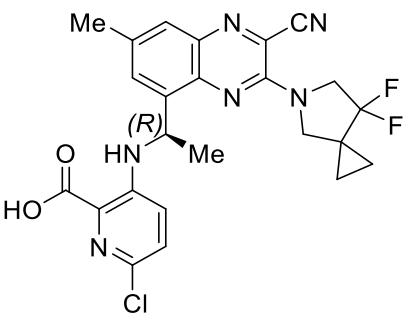
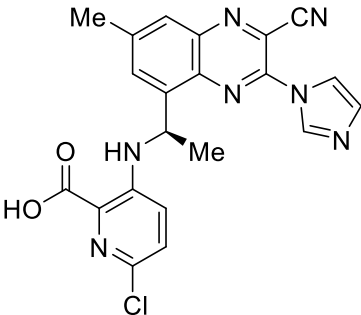
	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
104	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
105	 Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
106		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,66 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 2H), 3,45 (tt, <i>J</i> = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> =

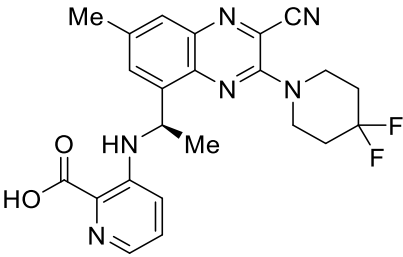
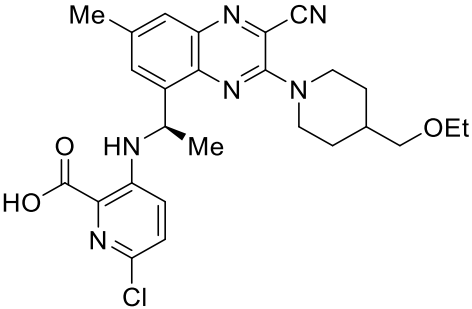
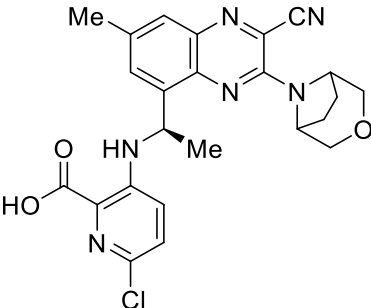
	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	6,8 Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 529,2$.
107	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxidotiomorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,67$ (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 485,2$.
108	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((2-metoxietil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,56$ (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,51 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,30 (br s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 455,2$.
109	 Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

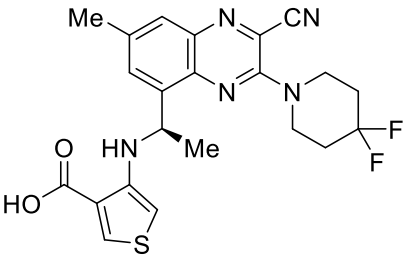
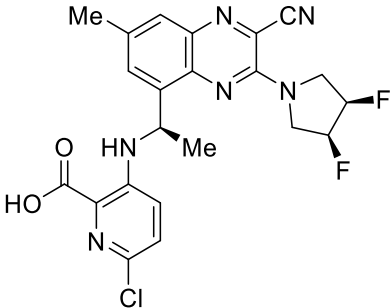
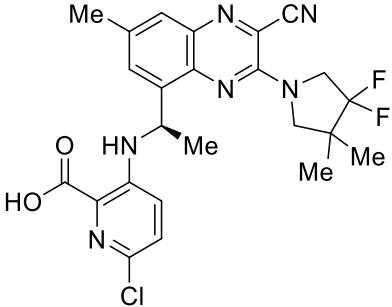
111A y 111B	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (111A): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,29 (q, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (dq, <i>J</i> = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,48 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 509,1. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (111B): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,60 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 4,45 (q, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H, 1H), 4,31 (q, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 2,87 - 2,66 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,66 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 509,1.
----------------------------	---	---

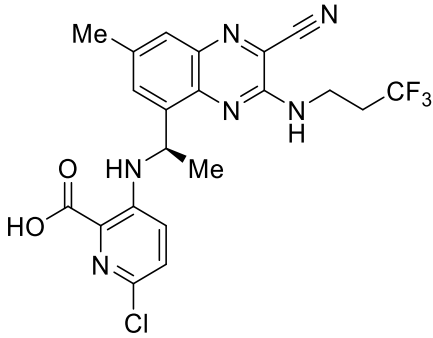
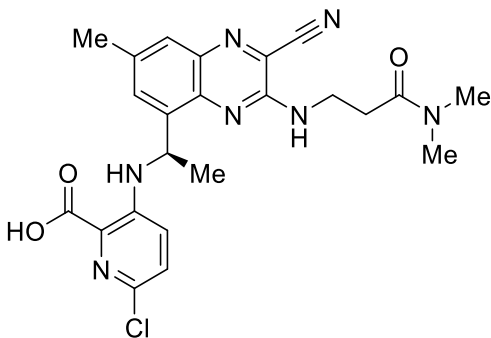
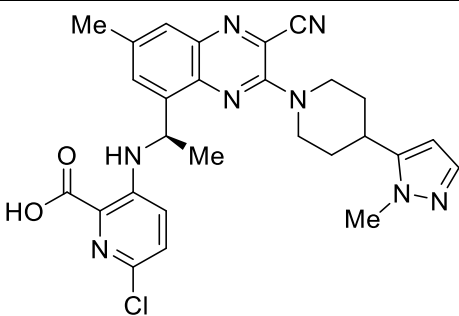
112A y 112B	Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (112A): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,98 (br s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,49 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,32 (br d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,22 (br d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,34 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 10,0, 12,8 Hz, 1H), 2,44 (br s, 3H), 1,82 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,34 - 1,22 (m, 1H). LCMS [M + Na]⁺ = 503,3. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (112B): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,98 (br s, 1H), 8,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,98 - 4,43 (m, 1H), 4,34 -
-------------------	---	--

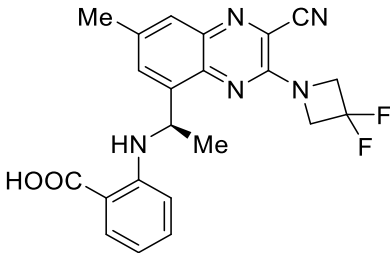
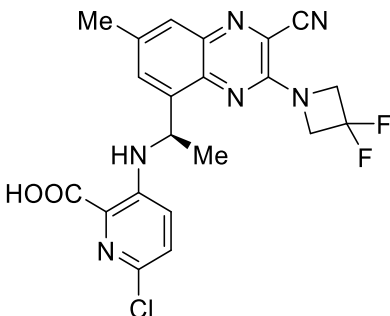
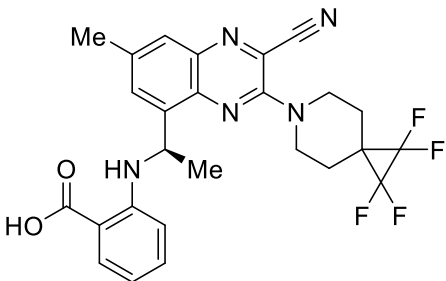
		4,31 (m, 1H), 4,20 (br d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 10,0, 13,2$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,44 - 1,15 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,3$.
113	 Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)pirazina-2-carboxílico	RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,92 - 8,74$ (m, 1H), 8,25 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,32 - 2,21 (m, 4H), 1,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 454,2$. LCMS $[M + Na]^+ = 476,2$.
114	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,59 - 7,51$ (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,59 - 5,53 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,93 - 2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,42 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 496,3$.

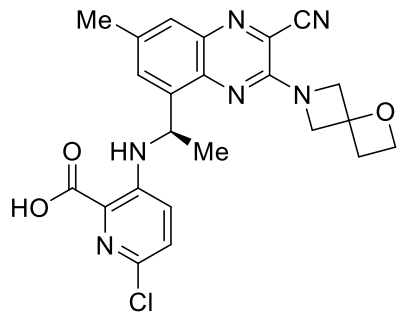
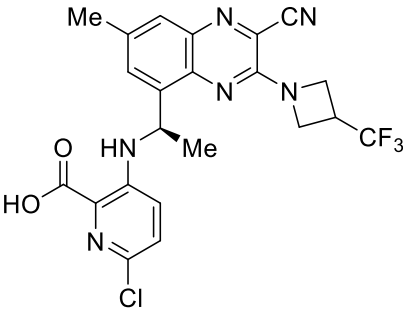
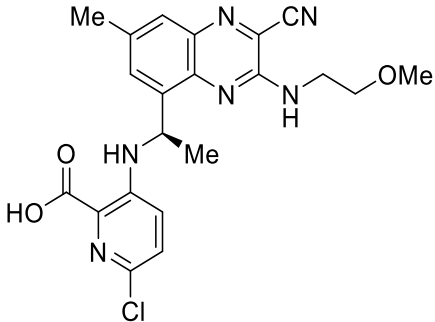
115	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-metiltiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,40 (br d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,92 (m, 4H), 3,90 - 3,79 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 549,2.
116	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(7,7-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptán-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,46 (dt, <i>J</i> = 6,0, 12,0 Hz, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,21 - 1,13 (m, 2H), 0,99 (br s, 2H).
117	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1H-imidazol-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,88 (s, 1H), 8,55 (br d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,70 - 5,60 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 434,2.

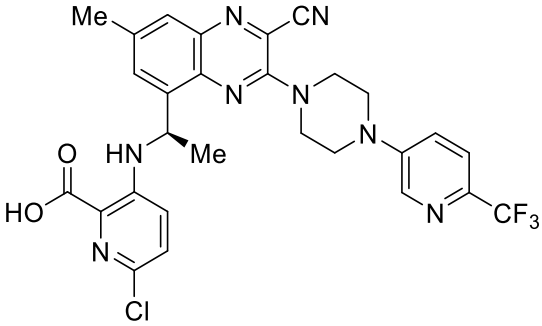
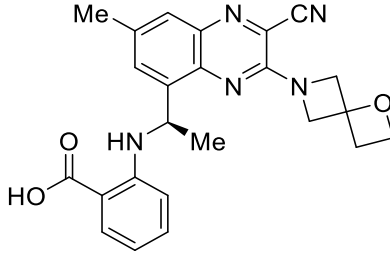
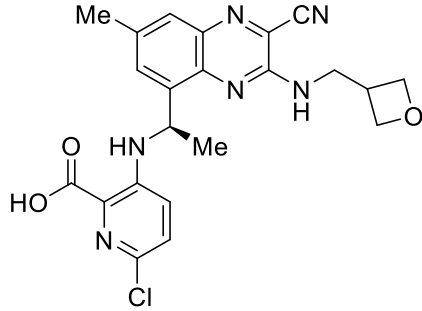
118	 Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,54 - 8,27 (m, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,52 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 4H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 453,3.
119	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,62 - 7,61 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 2H), 3,52 (q, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,38 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,14 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,95 - 1,92 (m, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,53 - 1,49 (m, 2H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ = 509,2.
120	 Ácido 3-(((1R)-1-(3-(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,34 (br d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,49 - 5,44 (m, 1H), 4,88 (br d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz,

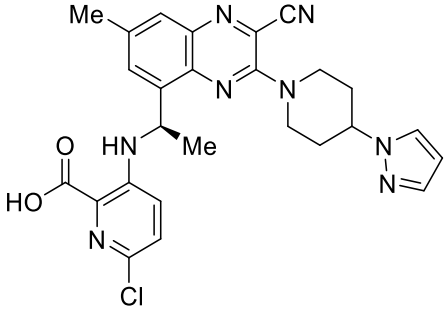
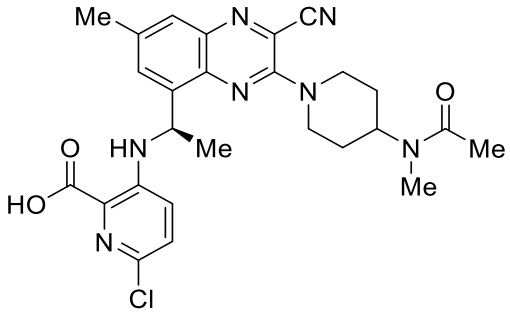
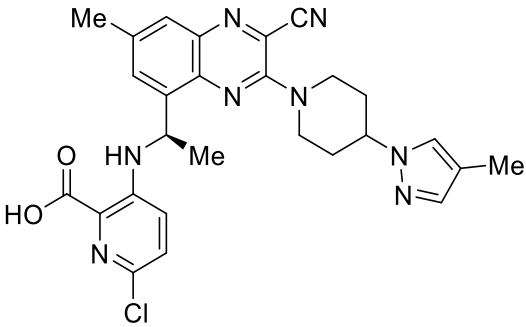
	metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	3H). LCMS $[M + Na]^+ = 501,2$.
121	 Ácido (<i>R</i>)-4-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)tiofeno-3-carboxílico	RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 4H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ : 458,2$.
122	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3,4-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,59 - 5,39 (m, 2H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 2H), 4,23 - 4,03 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 495,1$.
123	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4,4-dimetilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,48 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (s, 6H). LCMS $[M + H]^+ = 501,1$.

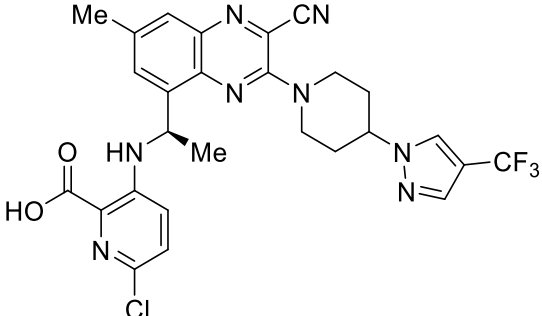
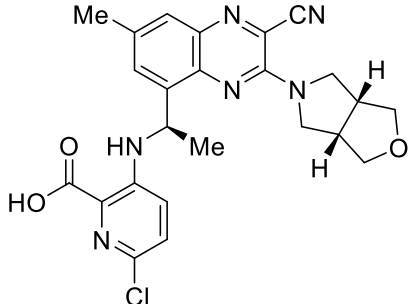
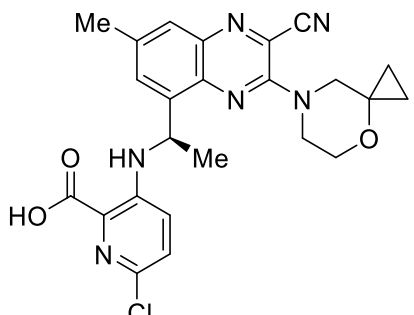
124	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-((3,3,3-trifluoropropil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,63 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,61 - 5,52 (m, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 2,73 - 2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).
125	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,56 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,91 (dt, <i>J</i> = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 482,3.
126	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,65 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,14 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,11 (tt, <i>J</i> = 3,6, 11,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (br d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 2H), 1,90 (dq, <i>J</i> = 4,0, 12,4 Hz, 2H),

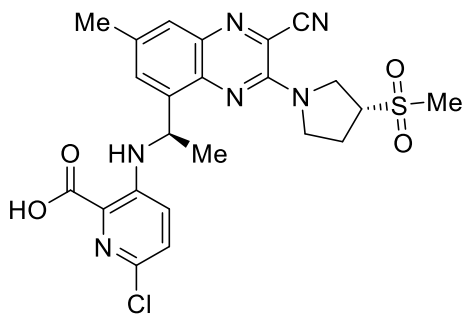
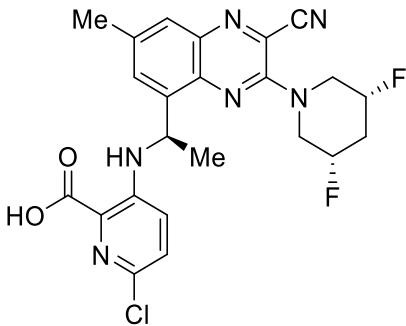
		1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 531,3$.
127	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,88$ (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,50 - 6,46 (m, 1H), 6,42 - 6,44 (m, 1H), 5,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ : 424,3$.
128	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,65$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
129	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,88$ (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,11 (ddd, $J = 1,6, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,59 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (br s, 4H), 1,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 514,2$.

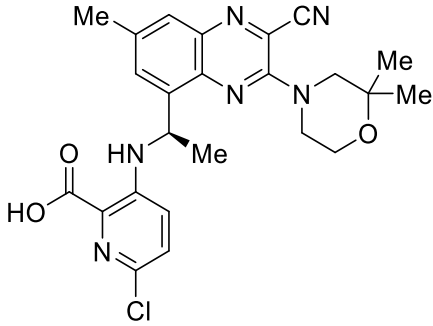
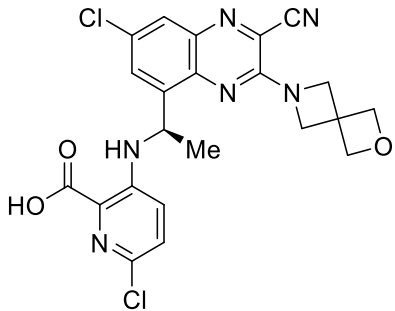
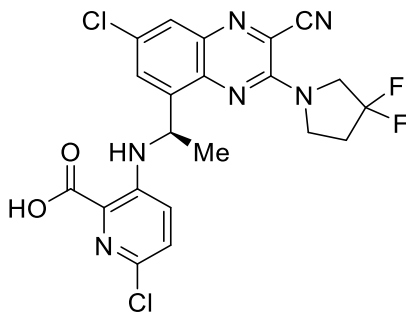
130	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,60 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, <i>J</i> = 1,2, 10,4 Hz, 1H), 4,71 - 4,66 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 4H), 3,01 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ : 465,1.
131	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,59 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,47 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 2H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 513,1.
132	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((2-metoxietil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,56 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 463,1.

133	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,43 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 4H), 3,67 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 597,3.
134	 Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,52 - 8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> = 1,6, 7,2, 8,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,69 (m, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2H), 4,68 - 4,55 (m, 4H), 3,08 - 2,93 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 452,3.
135	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-((oxetán-3-ilmetil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,54 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,85 - 4,83 (m, 2H), 4,57 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + H]⁺ = 453,2.

136	 Ácido (R)-3-((1-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,74 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 3H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36 - 2,22 (m, 4H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ = 517,3.
137	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(N-metilacetamido)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,35 - 11,41 (m, 1H), 8,39 (br d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,67 (br d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (br d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,56 - 5,43 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,47 (br t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,86 - 2,67 (m, 3H), 2,50 (br s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,68 (br d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + H] ⁺ = 522,2.
138		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,59 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 2H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33 - 2,19

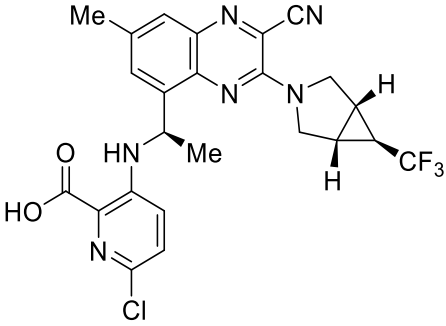
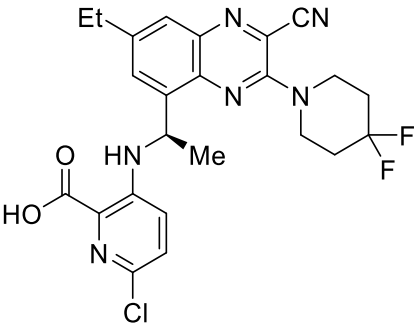
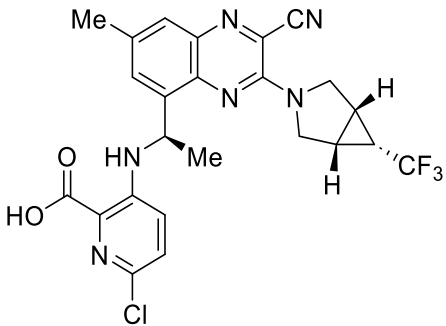
	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	(m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 531,2$.
139	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,22$ (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,57 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,66 - 4,48 (m, 3H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 2,25 (m, 4H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 585,2$.
140	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-cis-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,59$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 4H), 3,80 (dt, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 2H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 501,2$.
141		RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,70 - 7,63$ (m, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,52 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,92 - 0,77 (m,

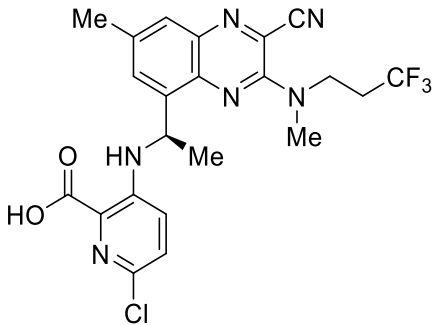
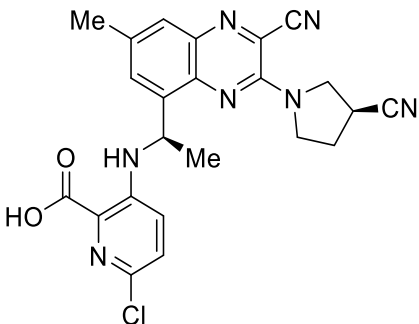
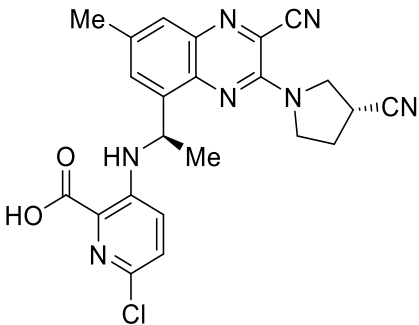
	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	4H). LCMS [M + 23]⁺ = 501,2.
142	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>R</i>)-3-(metilsulfonil)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,16 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,54 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 1H). LCMS [M + 23]⁺ = 537,3.
143	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3,5-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,69 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,60 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,05 - 5,01 (m, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 509,1.

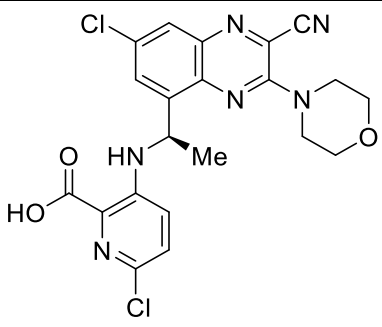
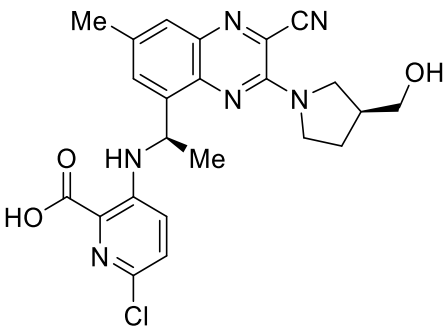
144	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (s, 6H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 503,2$.
145	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,44 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,37 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 4H), 4,79 - 4,72 (m, 2H), 4,70 - 4,63 (m, 2H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 485,1$.
146	 Ácido (R)-6-cloro-3-((ácido 1-(7-cloro-2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,49 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 4H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 493,1$.
147 y 148		Isómeros separados por SFC antes de la saponificación:

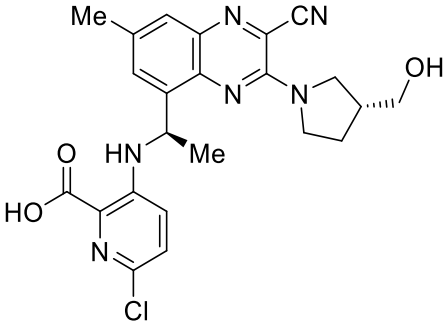
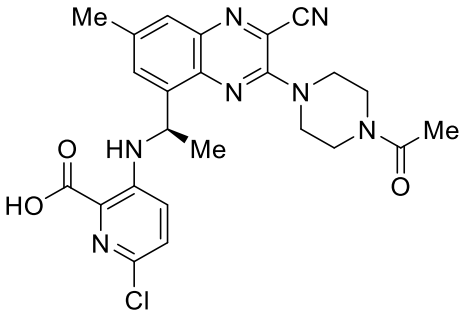
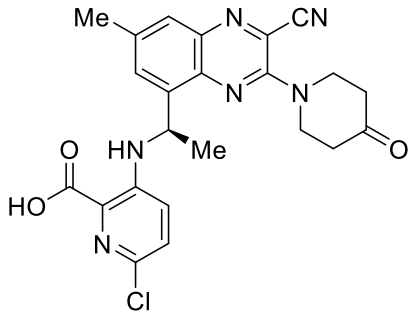
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y Ácido 6-cloro-3-(((<i>S</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (147): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,66 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 2H), 3,69 - 3,53 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 11,2, 12,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 539,1$. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (148): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,66 (s, 2H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,61 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 - 2,42 (m, 1H), 2,32 - 2,30 (m, 1H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 539,1$.
--	---	--

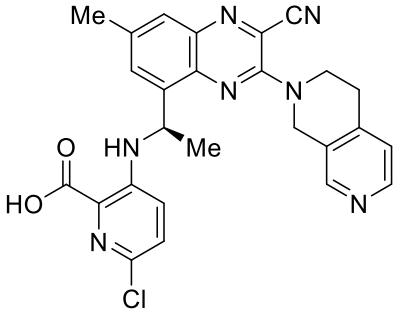
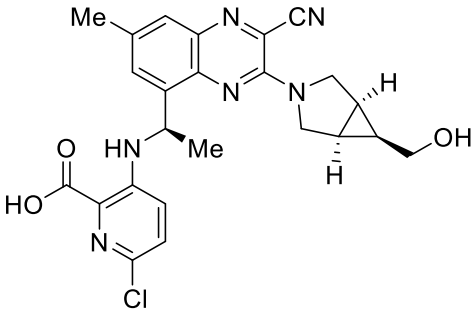
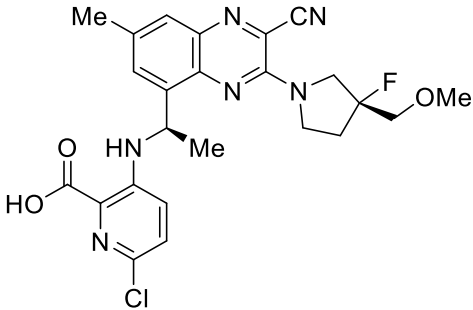
149 y 150	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3-(dimetilcarbamoil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y Ácido 6-cloro-3-(((<i>S</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3-(dimetilcarbamoil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (149): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,09 (m, 2H), 4,04 - 4,02 (m, 2H), 3,67 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 508,2. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (150): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,57 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6. 97 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 3,67 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 508,1.
----------------------	---	---

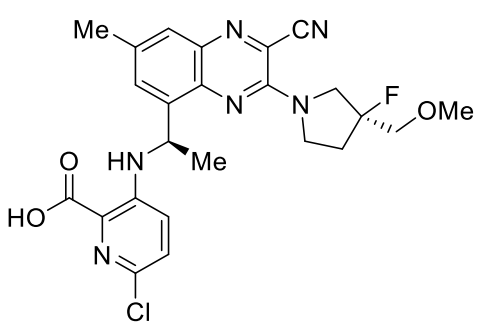
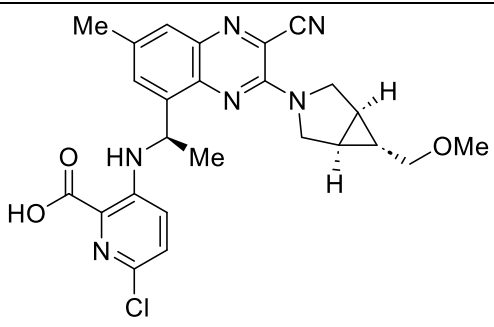
151	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S,6R)-6-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 8,4, 11,2 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 539,1$.
152	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-etilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,39 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 4H), 2,79 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 4H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 23]^+ = 523,1$
153	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R,5S,6S)-6-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,20 (br d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (br dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M}$

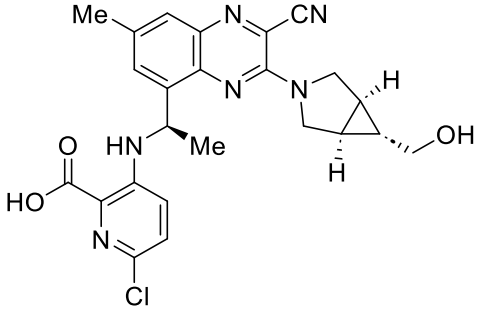
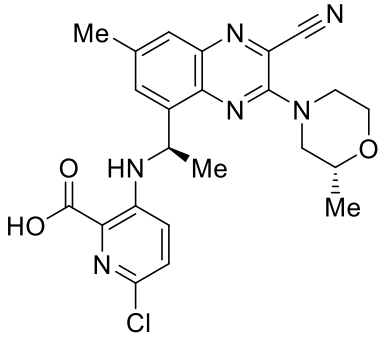
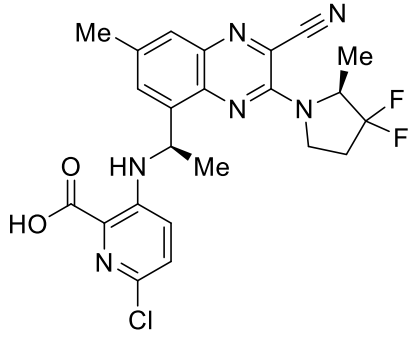
	azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	+ 23] ⁺ = 539,2.
154	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(metil(3,3,3-trifluoropropil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,60 (s, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 515,2.
155 y 156	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3-cianopirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y 	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (155): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,04 (m, 4H), 3,55 (quin, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 462,2. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (156): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,59 (s,

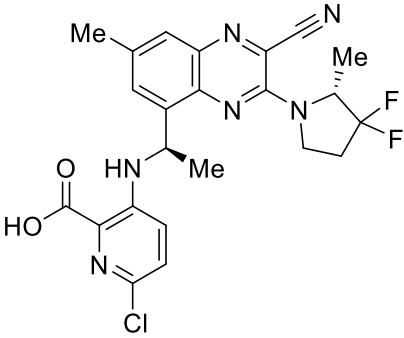
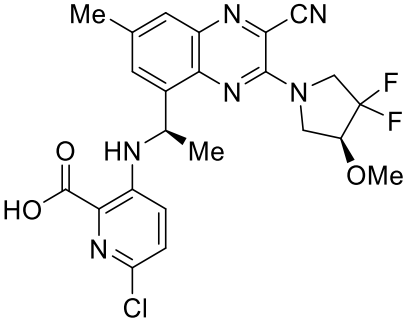
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3-cianopirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	1H), 7,56 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,51 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 4H), 3,57 - 3,54 (m, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 2,47 - 2,38 (m, 4H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 462,1$.
157	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(7-cloro-2-ciano-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,89$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 4H), 3,90 - 3,81 (m, 4H), 1,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 495,1$
158	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,54$ (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,52 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,91 (td, $J = 7,6, 10,8$ Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 1H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 467,3$.

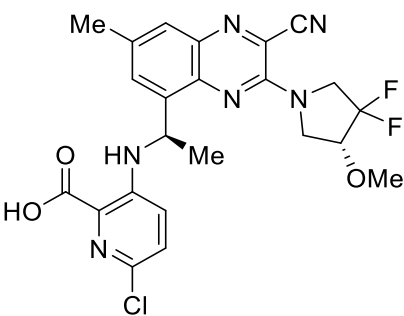
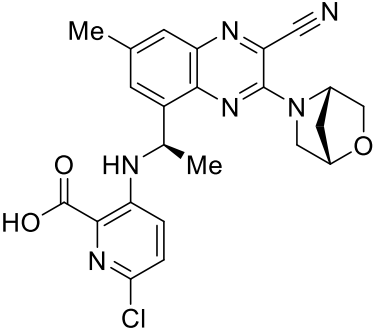
159	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,56 - 5,47 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 2,60 (td, <i>J</i> = 6,8, 14,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22 - 2,19 (m, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 467,1.
160	 Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4-acetilpiperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ = 7,68 (s, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 8H), 2,48 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 494,0.
161	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-oxopiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 8,43 - 8,41 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,50 - 5,43 (m, 1H), 4,11 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 4H), 2,77 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 465,3.

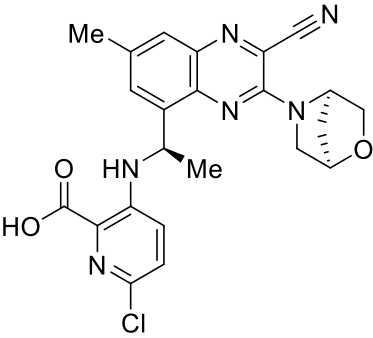
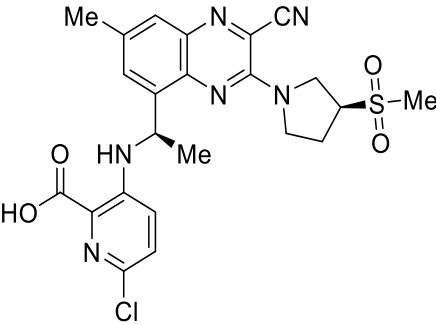
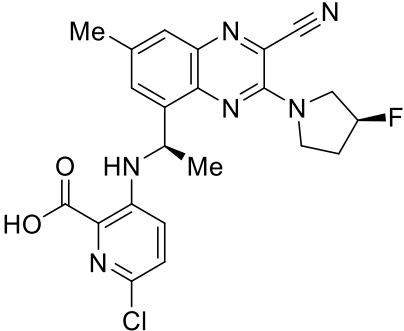
162	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,56 - 5,50 (m, 1H), 4,98 - 4,96 (m, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 500,2.
163	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((1R,5S,6S)-6-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 4H), 3,62 - 3,32 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 2,04 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,40 - 1,30 (m, 1H). LCMS [M + 1]⁺ = 479,2.
164 y 165	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-fluoro-3-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (164): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,57 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,55 - 5,46 (m, 1H), 4,26 -

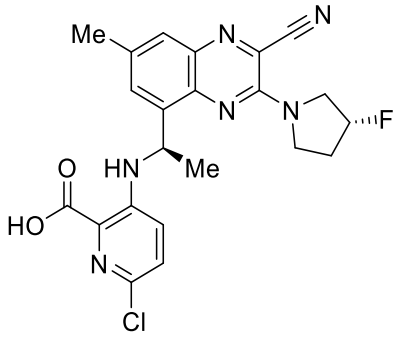
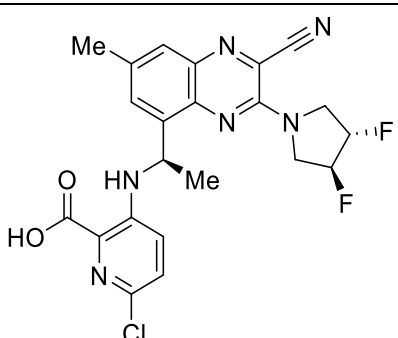
	Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-fluoro-3-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	4,07 (m, 4H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 - 2,19 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 499,0$. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (165): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,57$ (br d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,53 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,29 - 4,01 (m, 4H), 3,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,39 - 2,20 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 499,1$.
166	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((1R,5S,6R)-6-(metoximetilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,55$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (br s, 2H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,06 - 1,01 (m, 1H). LCMS $[M + 1]^+ = 493,2$.

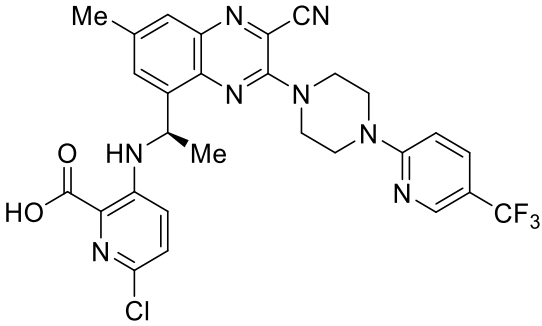
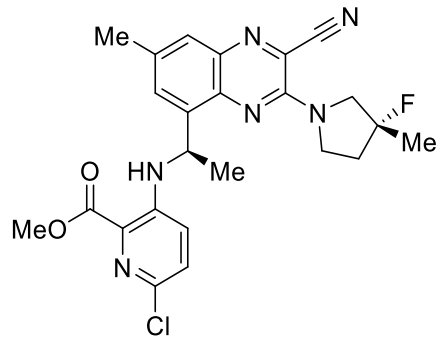
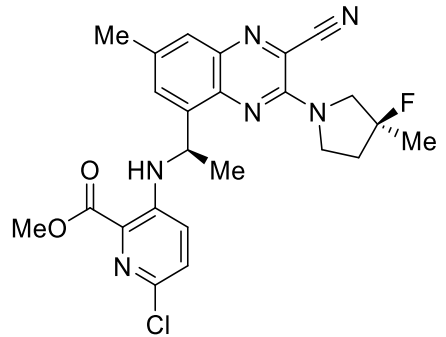
167	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((1R,5S,6R)-6-(hidroximetil)-3-azabicciclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metonal-d₄) δ = 7,64 - 7,44 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (br d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (br t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,53 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,79 (br s, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,04 - 1,01 (m, 1H). LCMS [M + 23]⁺ = 501,2.
168	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((R)-2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,27 (br d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (br d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 4,04 (dd, <i>J</i> = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 10,4, 12,8 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 489,1.
169 y 170		Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (169): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,61 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> =

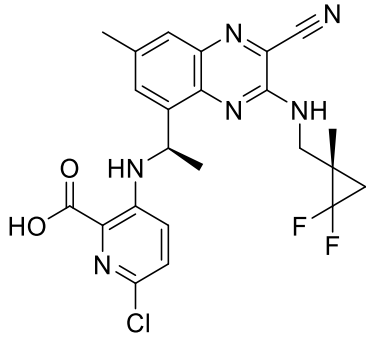
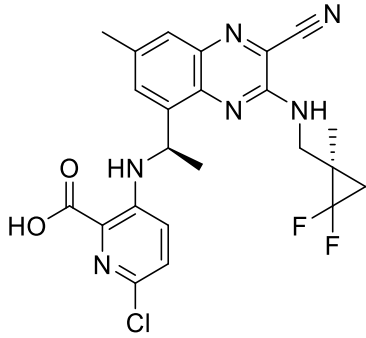
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3,3-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	9,2 Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,84 - 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 509,1$. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (170): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,59$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,58 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45 (dd, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 509,1$.
171 y 172	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluoro-4-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (171): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) $\delta = 7,65$ - 7,55 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,51 - 5,42 (m, 1H), 4,38 -

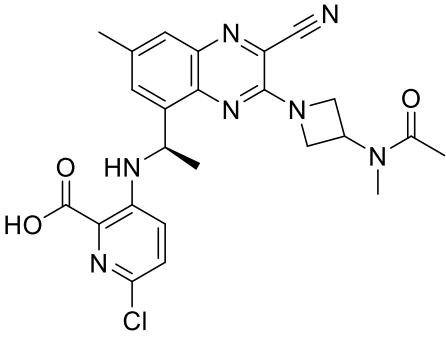
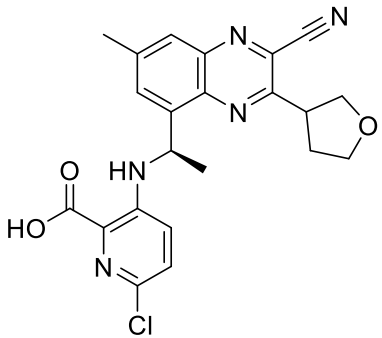
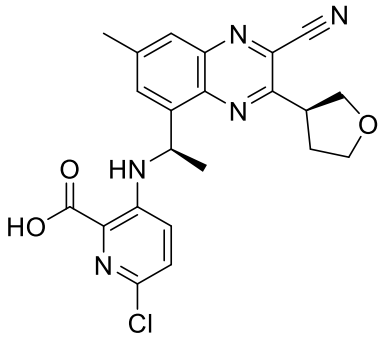
	Y  Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3,3-difluoro-4-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	4,19 (m, 4H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[M + 23]^+ = 525,1$. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (172): RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 4H), 4,06 (dt, <i>J</i> = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 503,2$.
173 y 174	 Ácido 3-(((<i>R</i>)-1-(3-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptán-5-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico Y	RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,55 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> = 1,2, 10,0 Hz, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,67 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 465,2$. Y RMN ^1H (400 MHz, metanol-d_4) δ = 7,63 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H),

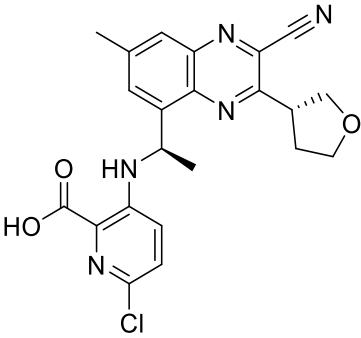
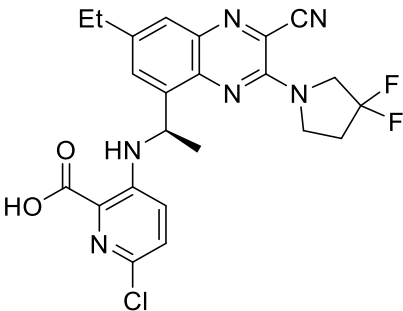
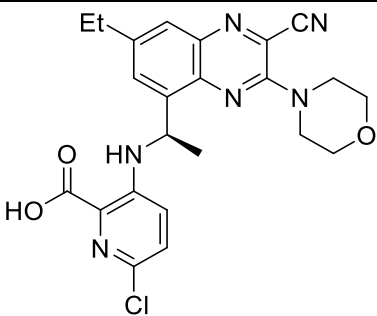
	 Ácido 3-(((R)-1-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptán-5-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	7,59 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 465,3$.
175	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-3-(metilsulfonil)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) $\delta = 7,62$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,22 (m, 3H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 515,1$.
176	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-3-(fluorometil)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) $\delta = 7,57$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,55 - 5,37 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 2,49 - 2,21 (m, 5H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 455,2$.

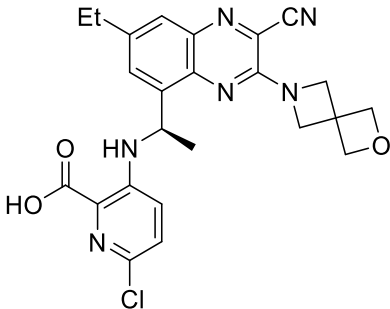
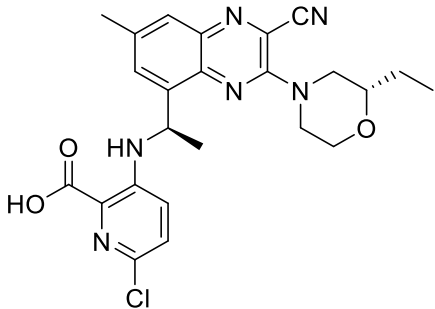
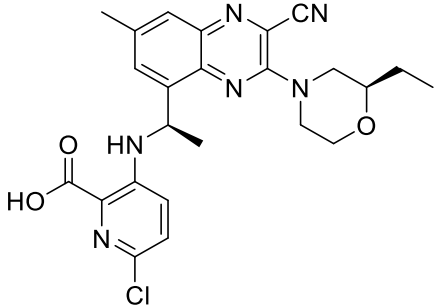
	Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-fluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
177	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-fluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,56 (dd, <i>J</i> = 1,2, 5,6 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,57 - 5,37 (m, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,17 - 3,97 (m, 2H), 2,47 - 2,01 (m, 5H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 455,1.
178	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((3S,4S)-3,4-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,60 (s, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,57 - 5,47 (m, 2H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,43 - 4,19 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,74 (dd, <i>J</i> = 3,6, 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 495,1.

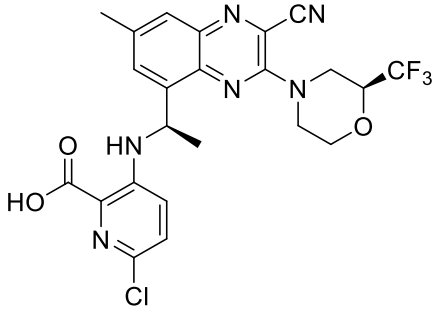
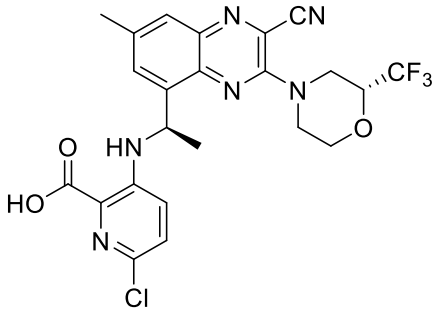
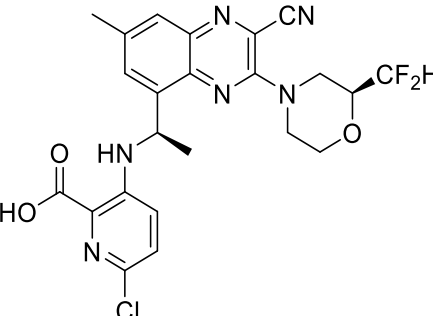
179	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,18 - 12,84 (m, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,48 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LMMC [M + 23]⁺ = 597,1.
180 y 181	 metil 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y 	Isómeros separados por SFC antes de la saponificación: Producto final de la saponificación del primer isómero de elución de metil éster (180): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,22 - 3,92 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,09 (m, 2H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,67 (d, <i>J</i> = 20,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 491,2. Producto final de la saponificación del segundo isómero de elución de metil éster (181): RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> =

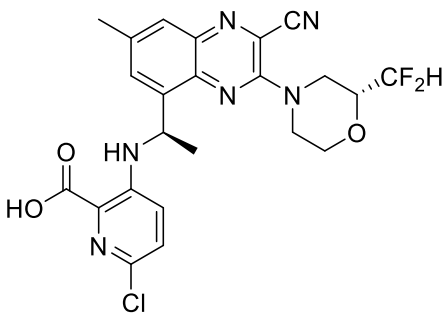
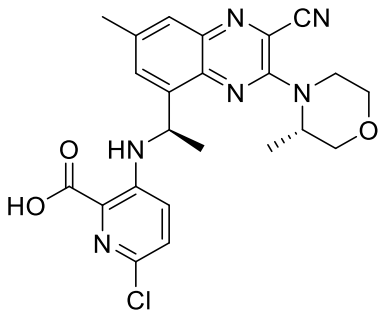
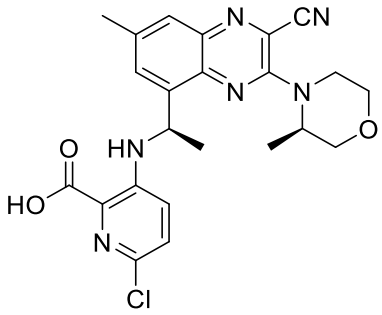
	metil 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-fluoro-3-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato	9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,51 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,23 - 3,86 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,05 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,66 (d, $J = 21,2$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 491,2$.
182A y 182B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-(((S)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-(((R)-2,2-difluoro-1-metilciclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

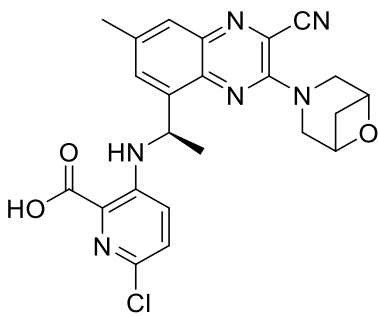
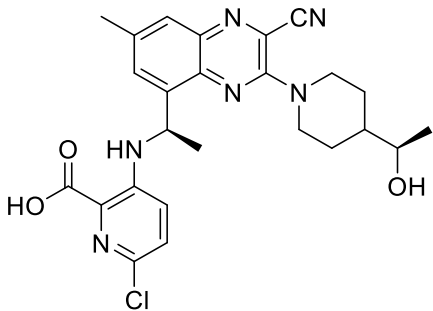
183	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(<i>N</i>-metilacetamido)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
184	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(tetrahidrofurano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
185A y 185B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>S</i>)-tetrahidrofurano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y	

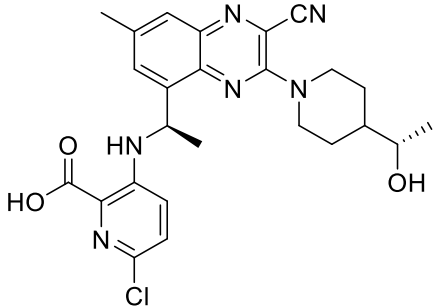
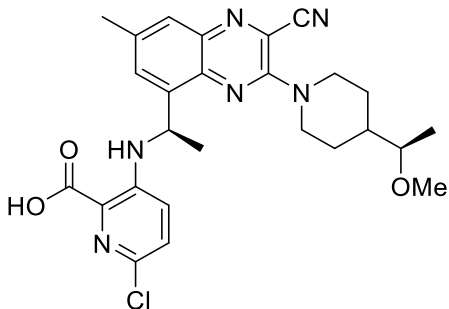
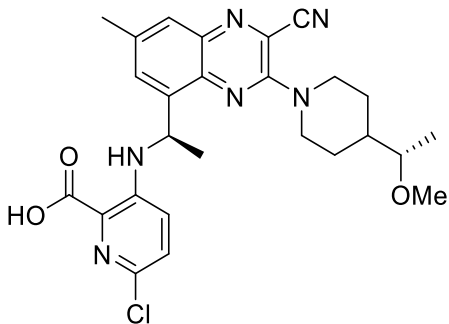
	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>R</i>)-tetrahidrofurano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
186	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-etilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
187	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-etil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

188	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-etil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
189A y 189B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-2-etilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-2-etilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

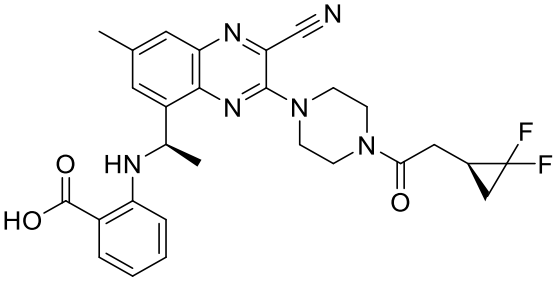
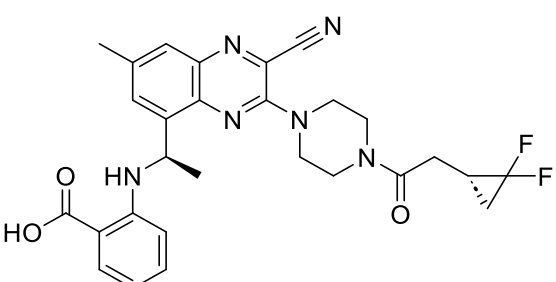
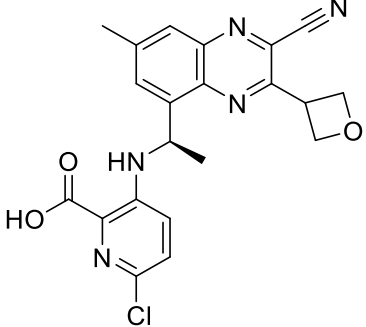
190A	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-2-(trifluorometil)morfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,71 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,44 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 1H), 4,17 (br d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,34 - 3,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 543,1.
190B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((R)-2-(trifluorometil)morfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,53 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (br d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 1H), 4,27 (br d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 4,19 (br d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,95 (dt, <i>J</i> = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 543,1.
191A y 191B		

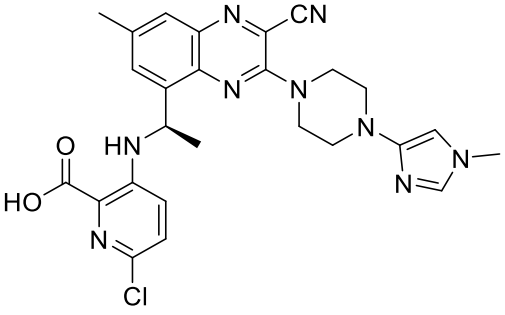
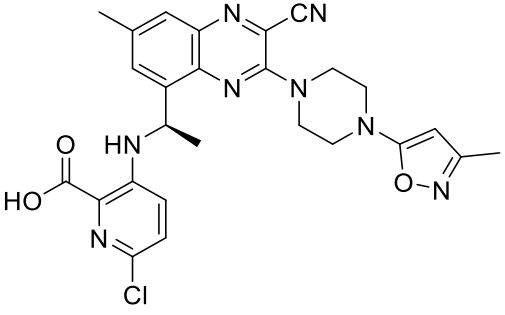
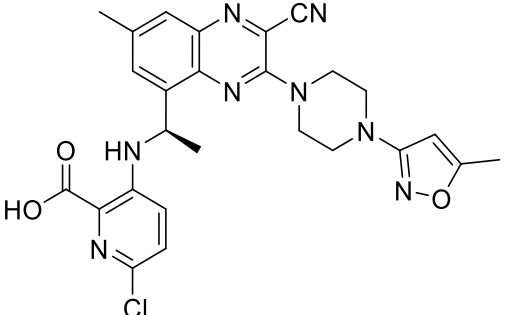
	Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-2-(difluorometilo)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-2-(difluorometilo)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
192A y 192B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-3-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y 	

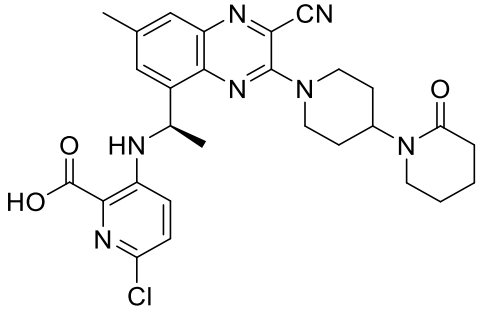
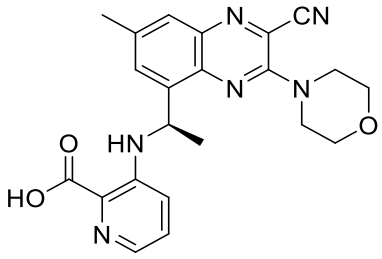
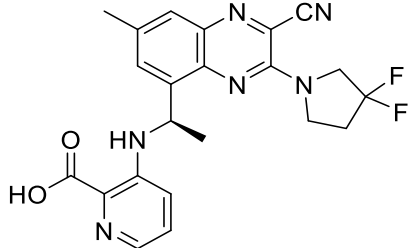
	Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((R)-3-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
193	 Ácido 3-(((1R)-1-(3-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
194A y 194B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-(4-((R)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y	

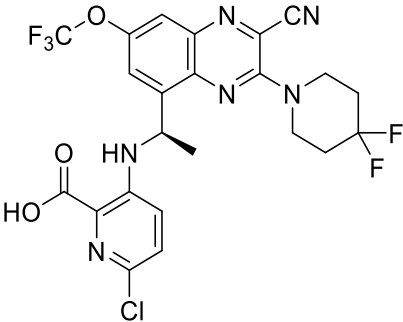
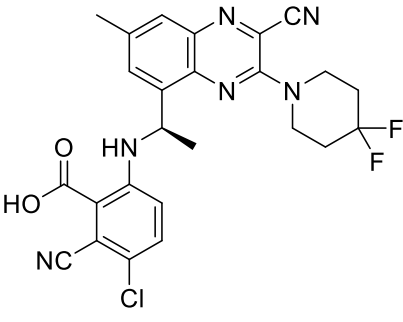
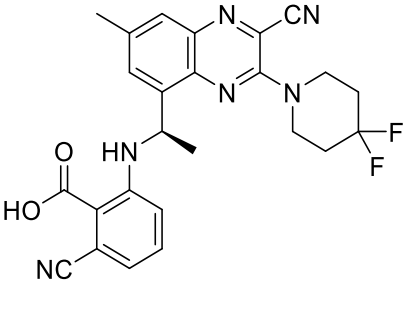
	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-((<i>S</i>)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
195A y 195B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-((<i>R</i>)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(4-((<i>S</i>)-1-metoxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	195A, producto final del primer isómero de elución antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,63 (s, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 4H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 509,3. 195B, producto final del segundo isómero de elución antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,63 (s, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 2H), 3,36 (s,

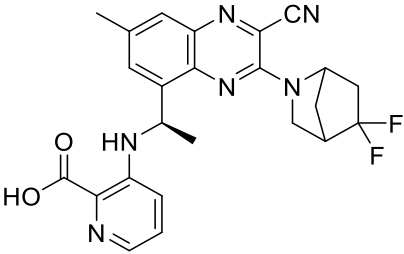
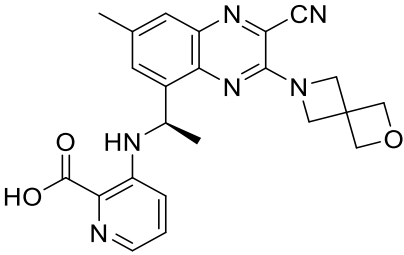
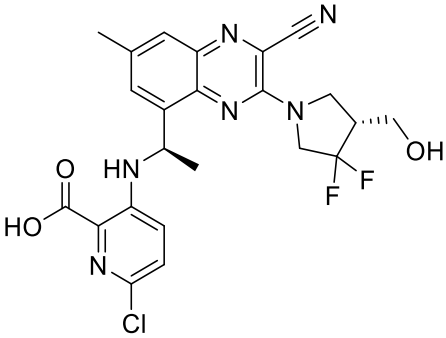
		3H), 3,23 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,00 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + 1]^+ = 509,3$.
196A y 196B	196A, Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y 196B, Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	196A, a partir de la (3S)-3-metoxipiperidina enantiopura: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,64$ (s, 2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,57 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 3,2, 12,8$ Hz, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (dd, $J = 8,0, 12,8$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 5H). LCMS $[M + \text{Na}]^+ = 503,2$. 196B, a partir de la (3R)-3-metoxipiperidina enantiopura: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,64$ (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,56 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,20 - 4,18 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 5H). LCMS $[M + \text{Na}]^+ = 503,2$.

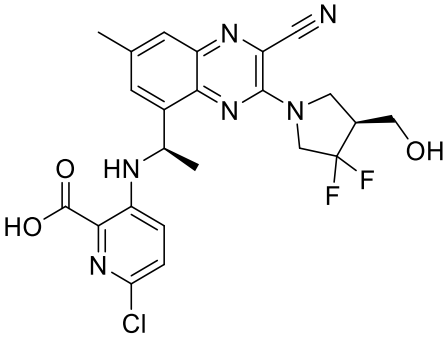
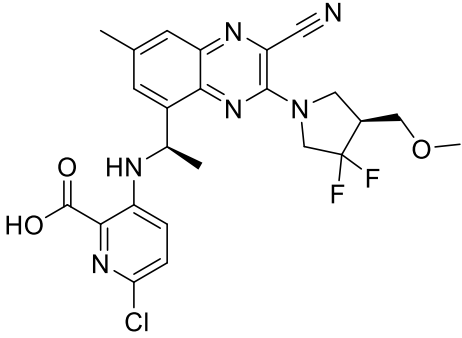
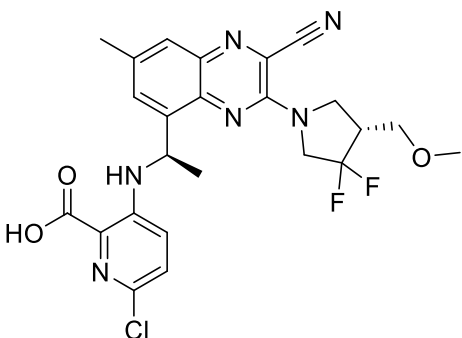
197	 Ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-((R)-2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico O  Ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-((S)-2,2-difluorociclopropil)acetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	Producto generado utilizando el primer isómero de elución antes de la saponificación: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,90 (d, $J=7,6$ Hz 1H), 7,69 (s, 1H) 7,65 (s, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,60 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 8H), 2,71 (br d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,96 - 1,93 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,59 - 1,55 (m, 1H), 1,17 - 1,13 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 557,2$.
198	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(oxetán-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

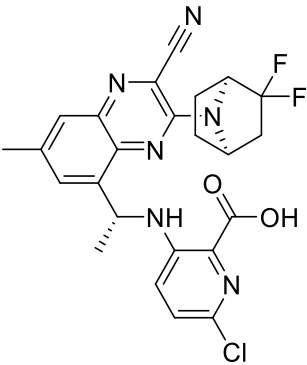
199	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
200	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-metilisoxazol-5-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	LCMS [M + H] ⁺ = 533,3
201	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-metilisoxazol-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,55 - 8,33 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 6,75 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,54 - 5,44 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,70 (br d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 555,2.

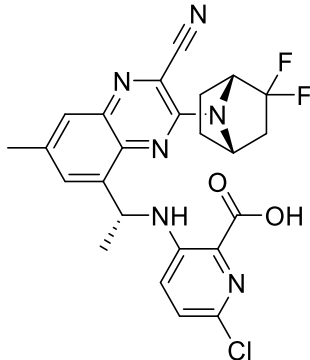
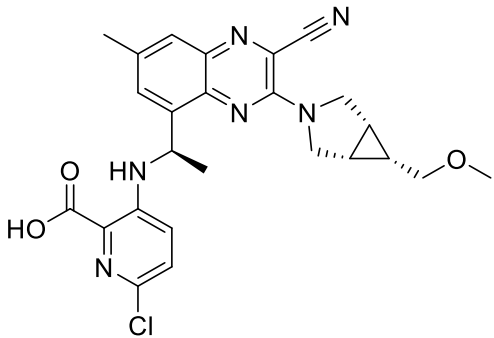
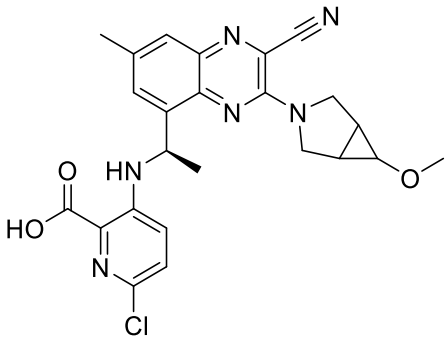
202	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,34 (br d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,52 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,94 - 4,80 (m, 1H), 4,52 - 4,39 (m, 2H), 3,29 - 3,15 (m, 4H), 2,51 - 2,41 (m, 5H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 6H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 548,3.
203	 Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,73 (dd, <i>J</i> = 0,8, 4,8 Hz, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 4H), 3,82 - 3,76 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 419,2.
204	 Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,78 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,14 (m, 4H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,75 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + Na]⁺ = 461,2.

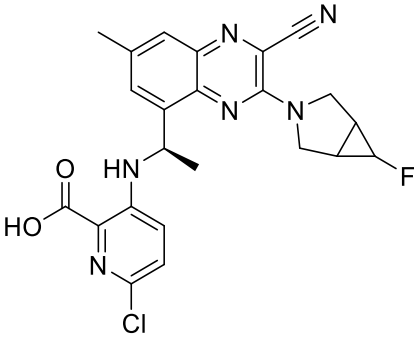
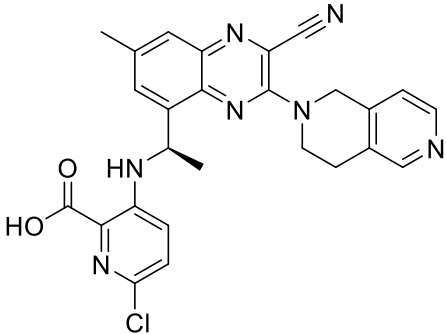
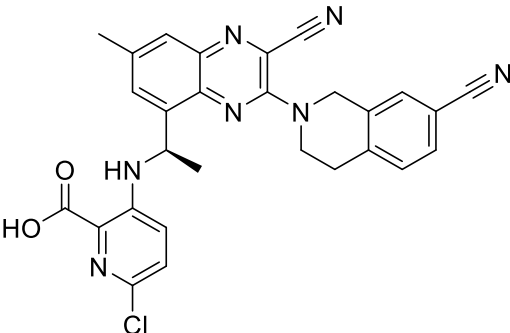
205	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-(trifluorometoxi)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
206	 Ácido (R)-3-cloro-2-ciano-6-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
207	 Ácido (R)-2-ciano-6-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

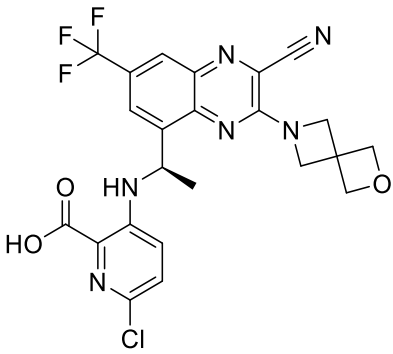
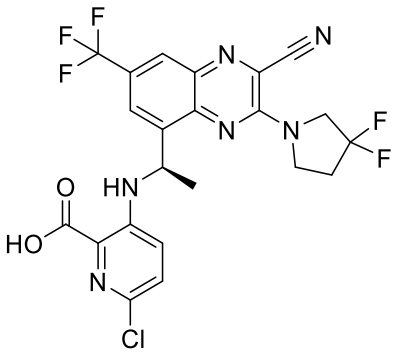
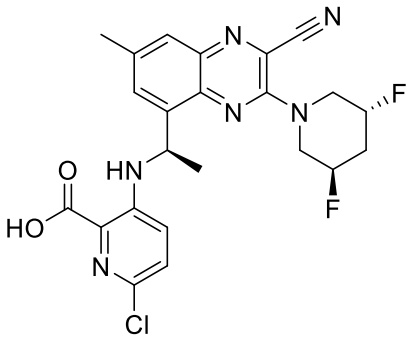
208	 Ácido 3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
209	 Ácido (R)-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
210A y 210B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3,3-difluoro-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y	210A, producto final formado utilizando el primer isómero de elución antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,52 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 3H), 4,02 (dd, J = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 5,2, 11,2 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 503,2.

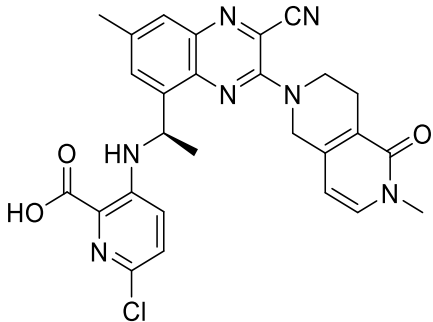
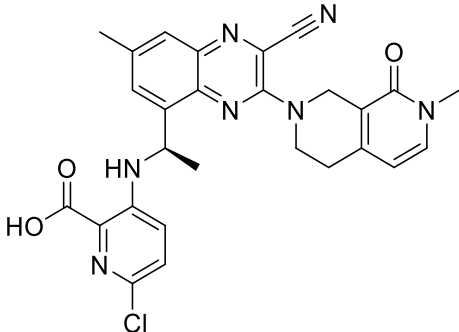
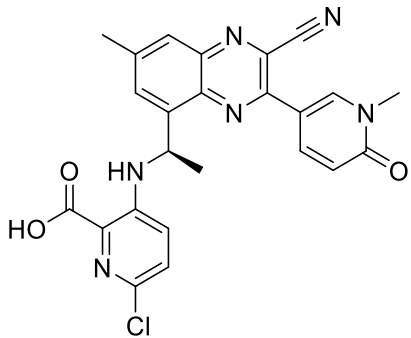
	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluoro-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	210B, producto final formado utilizando el segundo isómero de elución antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,61 - 7,58 (m, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 3H), 4,07 (dd, <i>J</i> = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, <i>J</i> = 5,2, 11,4 Hz, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 6,8, 11,4 Hz, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + 1]⁺ = 503,2.
211A y 211B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluoro-4-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y 	211A, el producto final se sintetizó utilizando el primer isómero de elución de SFC directamente antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 3H), 3,95 (dd, <i>J</i> = 7,6, 10,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,63 (dd, <i>J</i> = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,12 - 2,98 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + Na]⁺ = 539,1. 211B, el producto final se

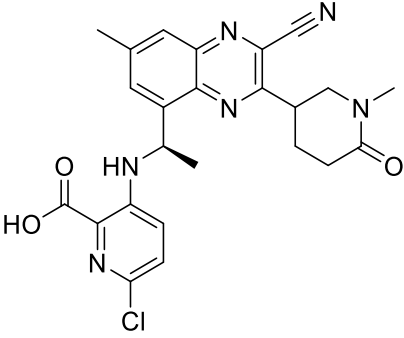
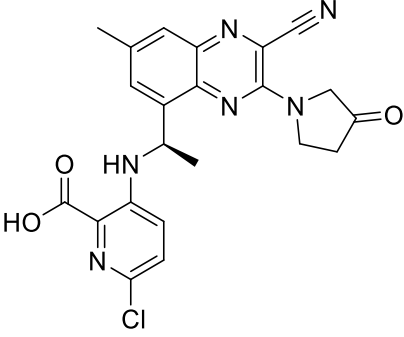
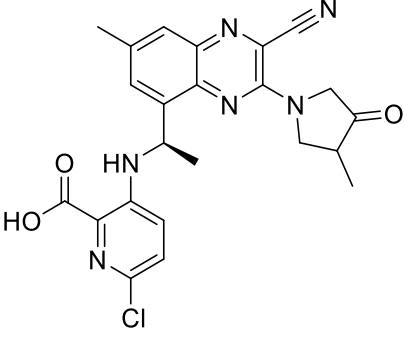
	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3,3-difluoro-4-(metoximetil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	sintetizó utilizando el segundo isómero de elución de SFC directamente antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ = 7,61 (s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 3H), 4,01 (br dd, <i>J</i> = 7,2, 10,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, <i>J</i> = 5,6, 9,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 6,8, 9,6 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,10 - 2,97 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 539,1.
212A y 212B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1<i>S</i>,4<i>R</i>)-2,2-difluoro-7-azabicyclo[2,2,1]heptán-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y	

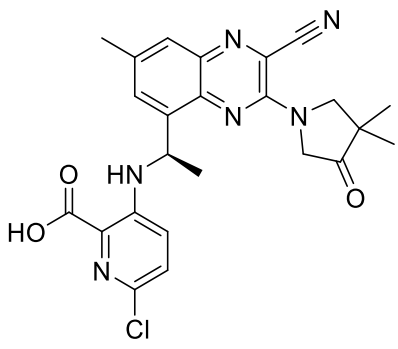
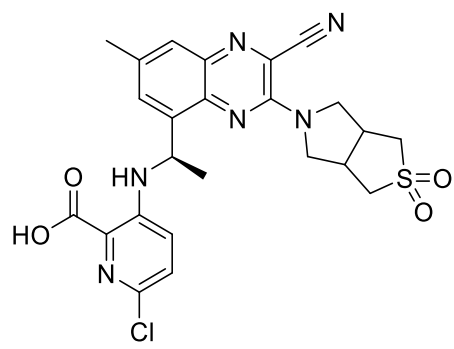
	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,2-difluoro-7-azabicyclo[2,2,1]heptán-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
213	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-(metoximetil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,59 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 4H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,07 - 2,04 (m, 2H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (q, J = 8,0 Hz, 1H). LCMS [M + 1]⁺ = 493,1.
214	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(6-metoxi-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

215	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-fluoro-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,47 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 489,1.
216	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,43 (br s, 1H), 8,36 (br d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,44 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,51 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,16 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 500,1.
217	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(7-ciano-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (br t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 546,2.

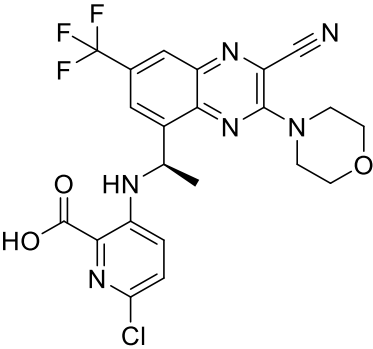
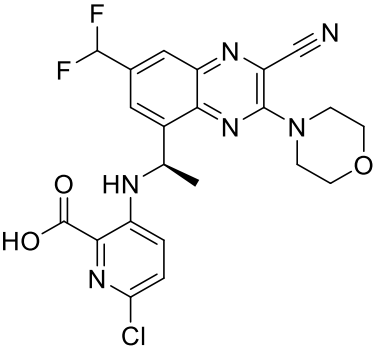
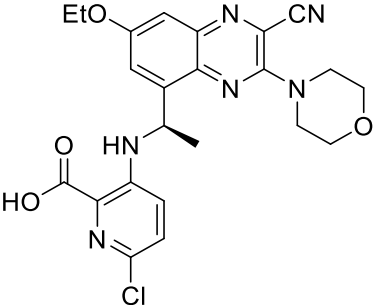
218	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptán-6-il)-7-(trifluorometilo)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
219	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
220	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((3R,5R)-3,5-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

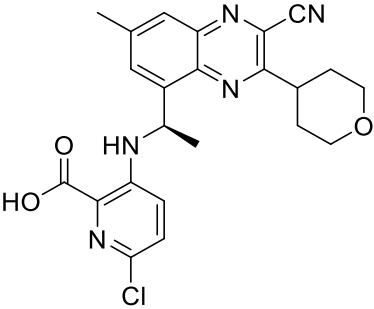
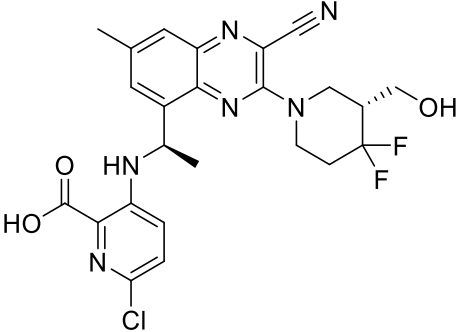
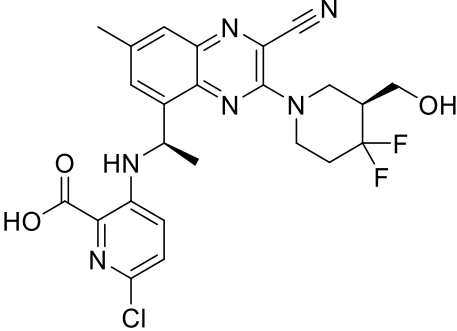
221	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(6-metil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,67 (br d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,52 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 530,3$.
222	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(7-metil-8-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-2(1H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,65 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,70 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,00 (br t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 530,3$.
223	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(7-metil-8-oxo-3,4,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-2(1H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,74 - 5,68 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 475,2$.

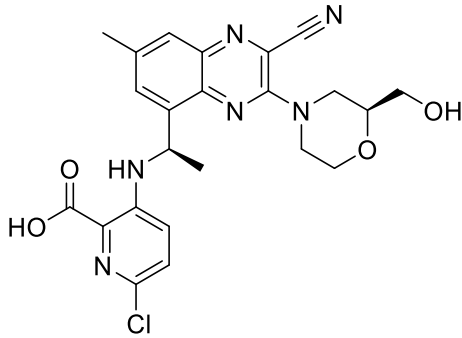
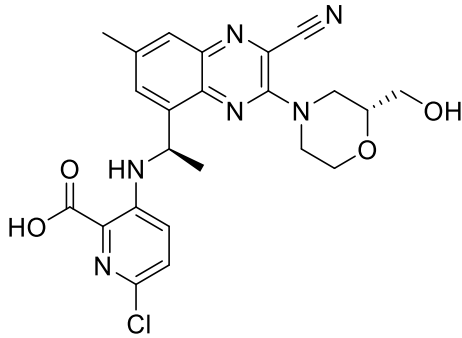
	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
224	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-6-oxopiperidin-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
225	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-oxopirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
226		

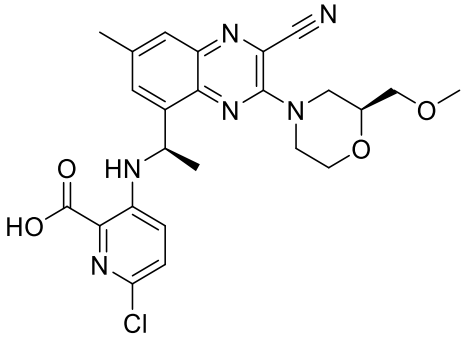
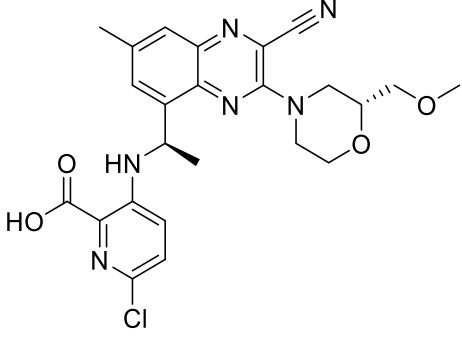
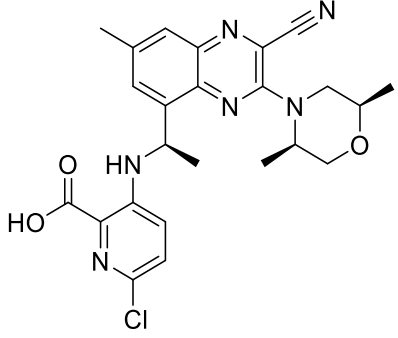
	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-metil-4-oxopirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
227	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-(3,3-dimetil-4-oxopirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
228	 Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2,2-dioxidotetrahydro-1H-tieno[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,60 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, <i>J</i> = 4,4, 11,6 Hz, 1H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 3,51 - 3,35 (m, 4H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ = 549,2.

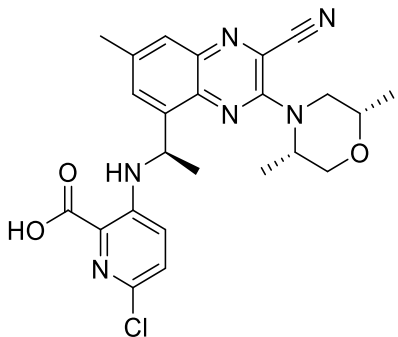
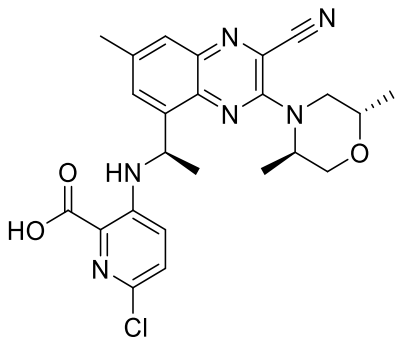
229A y 229B	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((3<i>a</i><i>S</i>,6<i>a</i><i>S</i>)-tetrahydro-1<i>H</i>-furo[3,4-<i>c</i>]pirrol-5(3<i>H</i>)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((3<i>a</i><i>R</i>,6<i>a</i><i>R</i>)-tetrahydro-1<i>H</i>-furo[3,4-<i>c</i>]pirrol-5(3<i>H</i>)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	229A, producto final obtenido utilizando el primer isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,18 (br dd, <i>J</i> = 6,0, 9,6 Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,73 - 3,52 (m, 4H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + Na]⁺: 501,1. 229B, producto final obtenido utilizando el segundo isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,45 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,13 (dd, <i>J</i> = 6,0, 9,6 Hz, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (br t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 3,62 (dd, <i>J</i> = 7,2, 10,4 Hz, 2H), 2,78 - 2,58 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + Na]⁺: 501,1.
----------------------------	---	--

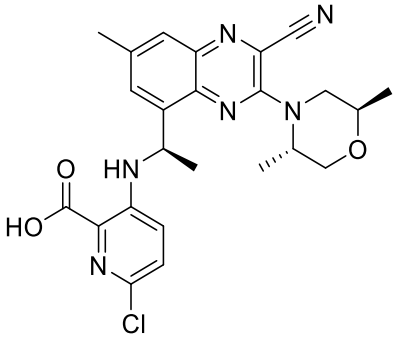
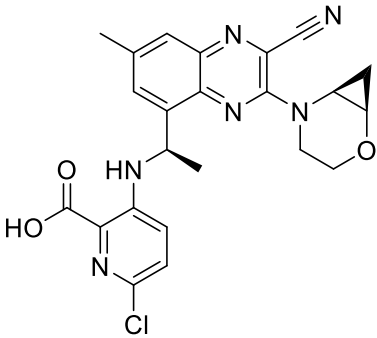
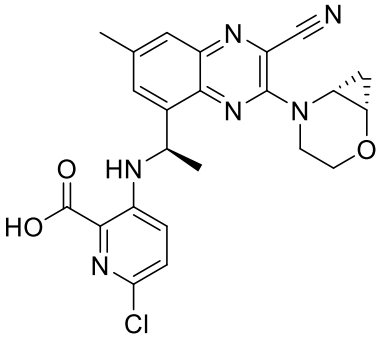
230	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-morfolino-7-(trifluorometilo)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
231	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-(difluorometilo)-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,73 (s, 1H), 8,41 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,54 (m, 2H), 4,04 - 3,94 (m, 4H), 3,94 - 3,87 (m, 4H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 23]⁺ = 511,1.
232	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-etoxi-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

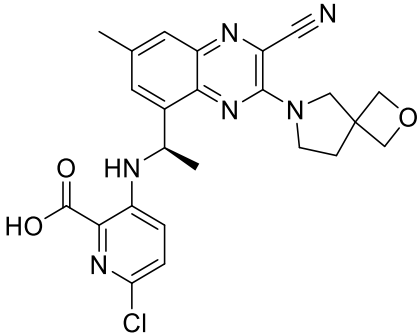
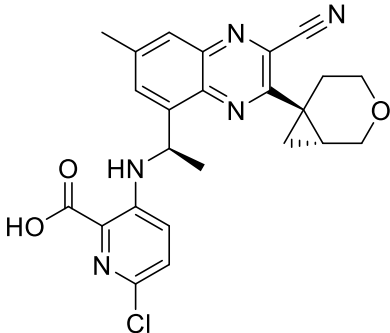
233	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,84 (s, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,78 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,79 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 452,1.
234A y 234B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	234A, Producto final elaborado utilizando el primer isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,67 (s, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,46 (br d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> = 4,0, 11,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,48 (dd, <i>J</i> = 10,4, 12,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 4H), 2,32 - 2,10 (m, 2H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺: 539,1. 234B, Producto final elaborado utilizando el segundo isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) = 7,67 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,61 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,48 (br d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 4,36 -

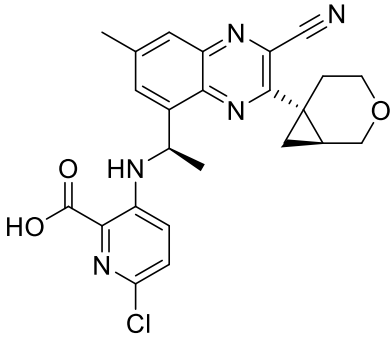
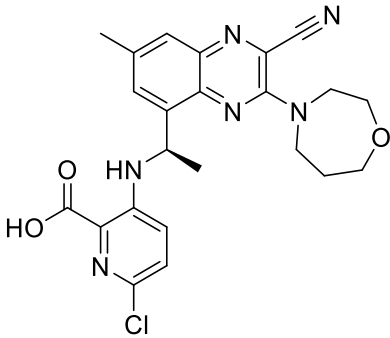
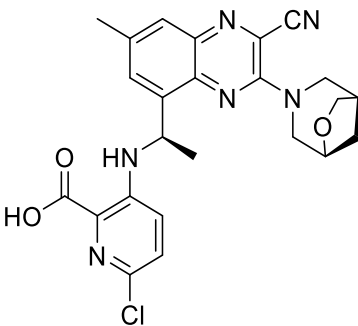
		4,19 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 4,0$, 11,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,47 (s, 3H) 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,32 - 2,11 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ : 539,2$.
235A	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-2-(hidroximetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,67 (s, 2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,55 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (br dd, $J = 1,6$, 13,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 1,6$, 11,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,34 - 3,33 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 10,4$, 13,0 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ : 505,2$.
235B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-2-(hidroximetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,66 (s, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,56 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,32 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,25 (br dd, $J = 1,6$, 13,2 Hz, 1H), 4,10 (dd, $J = 1,6$, 11,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,34 - 3,33 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ : 505,2$.
236A		RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ

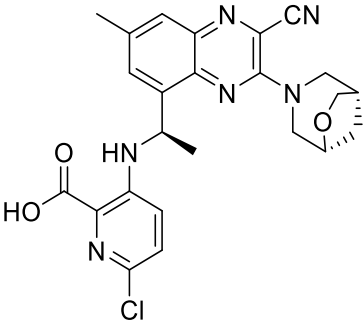
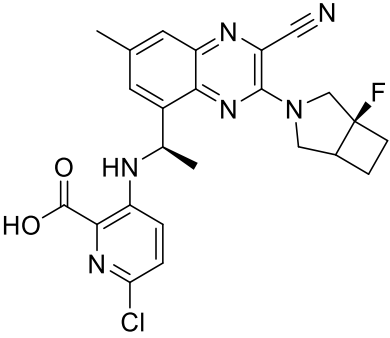
	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-2-(metoximetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	7,66 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (td, <i>J</i> = 2,0, 13,2 Hz, 1H), 4,22 (dd, <i>J</i> = 2,0, 13,2 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,93 (dtd, <i>J</i> = 2,4, 5,2, 10,4 Hz, 1H), 3,86 (dt, <i>J</i> = 2,4, 11,6 Hz, 1H), 3,61 - 3,52 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,08 (dd, <i>J</i> = 10,4, 13,2 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 497,2.
236B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-2-(metoximetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,69 (s, 1H), 7,68(s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,57 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 2H), 3,57 (dq, <i>J</i> = 5,2, 10,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 3,15 (dd, <i>J</i> = 10,4, 13,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 497,1.
237A		RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,64 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,55 - 5,48 (m, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 2,0, 13,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 1H), 3,85 -

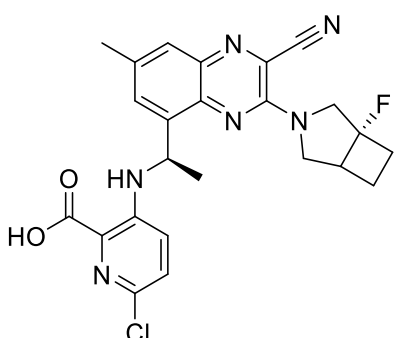
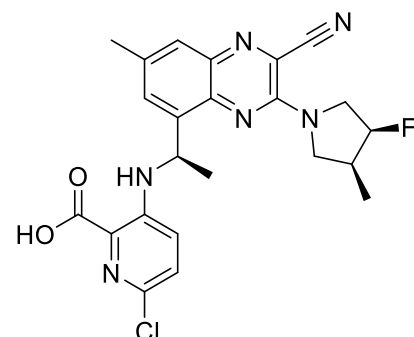
	Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((2R,5R)-2,5-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	3,79 (m, 2H), 3,21 (dd, $J = 11,2, 13,6$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,2$.
237B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((2S,5S)-2,5-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,67$ (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,14 (dd, $J = 1,6, 13,6$ Hz, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,2$.
238A	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((2S,5R)-2,5-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,74$ (br t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,70 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,87 - 3,83 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 2,4, 12,4$ Hz, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 2,93 (dd, $J = 8,4, 12,4$ Hz, 1H), 2,53 - 2,46 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,1$.

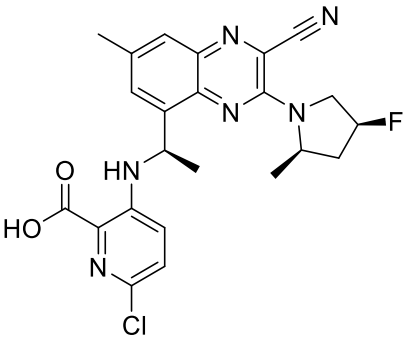
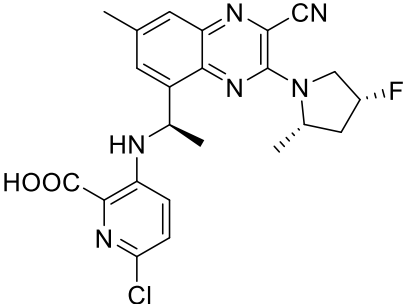
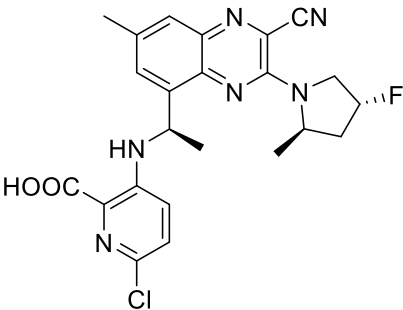
238B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((2R,5S)-2,5-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,57 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 2,4, 12,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 9,2, 11,6 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 503,1$.
239A y 239B	 Ácido 3-(((R)-1-(3-((1R,6S)-2-oxa-5-azabicyclo[4,1,0]heptán-5-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico Y  Ácido 3-(((R)-1-(3-((1S,6R)-2-oxa-5-azabicyclo[4,1,0]heptán-5-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 239A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,61 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,54 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 4H), 3,54 (td, J = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 487,2$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 239B: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,61 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J =

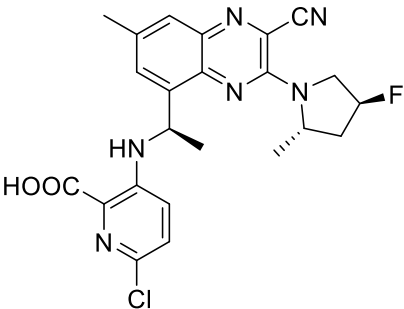
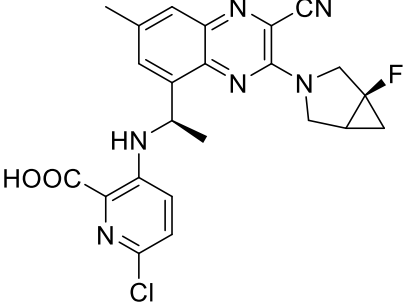
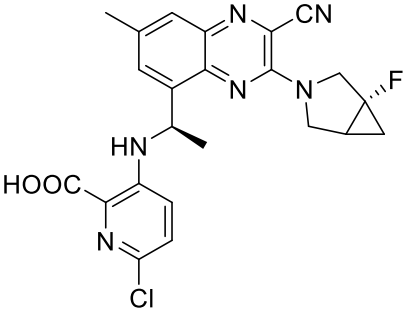
	metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	8,8 Hz, 1H), 5,54 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,04 (dt, $J = 3,6, 6,4$ Hz, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 3H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,18 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,02 - 0,98 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 487,2$.
240	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,37 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 4,71 (dd, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 5H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 501,2$.
241A y 241B	 Ácido 3-(((<i>R</i>)-1-(3-((1<i>R</i>,6<i>S</i>)-3-oxabicyclo[4,1,0]heptán-6-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico Y	

	 Ácido 3-(((<i>R</i>)-1-(3-((1<i>S</i>,6<i>R</i>)-3-oxabicyclo[4,1,0]heptán-6-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
242	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,4-oxazepan-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,59 (s, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 4H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 3,84 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ : 467,2.
243A y 243B	 Ácido 3-(((<i>R</i>)-1-(3-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-6-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico Y	243A , Producto final elaborado utilizando el primer isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,69 - 6,56 (m, 1H), 5,44 (br d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 4,71 (br d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,19 (br d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 4,06 (br d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,89 (br s,

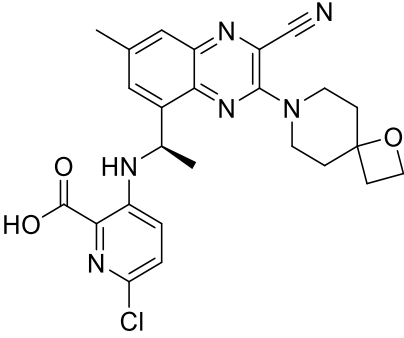
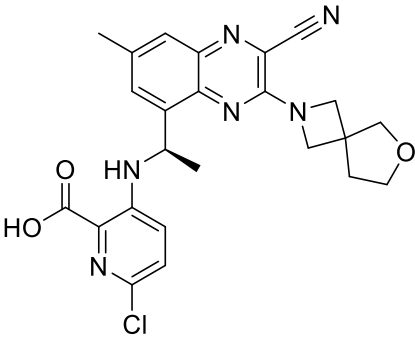
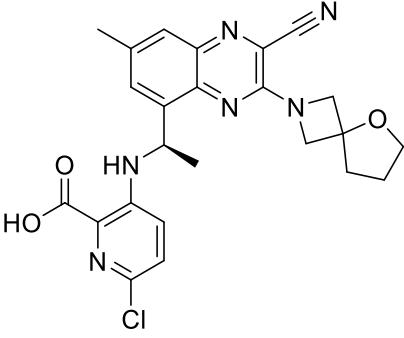
	 Ácido 3-(((R)-1-(3-((1S,5R)-6-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-yl)etil)amino)-6-cloropicolínico	1H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,68 (br s, 1H), 2,36 (br s, 3H), 2,04 (br s, 1H), 1,91 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,62 (br s, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 501,1$. 243B, Producto final fabricado utilizando el segundo isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,28$ (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,71 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,39 (br t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,66 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,47 - 4,45 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,86 - 3,83 (m, 1H), 3,42 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,35 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,68 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,94 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,63 (br d, $J = 6,4$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 501,1$.
244A y 244B		244A, Producto final elaborado utilizando el primer isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,58$ (br d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,53 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H),

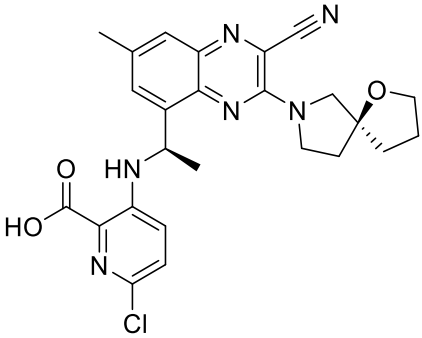
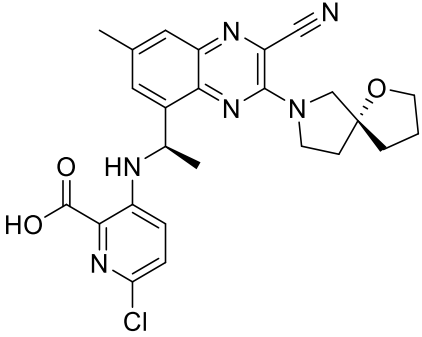
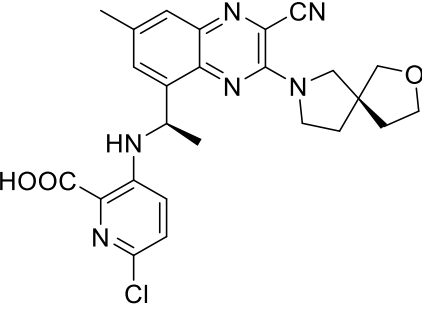
	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1S)-1-fluoro-3-azabicyclo[3,2,0]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1S)-1-fluoro-3-azabicyclo[3,2,0]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	4,45 (dd, $J = 13,2, 16,4$ Hz, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 2,57 - 2,35 (m, 5H), 2,30 - 2,14 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,1$. 244B, Producto final elaborado utilizando el segundo isómero de elución de SFC antes de la saponificación: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,67 - 7,52$ (m, 2H), 7,19 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,53 (dd, $J = 13,2, 16,8$ Hz, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 3H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 5H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,51 - 1,37 (m, 1H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,1$.
245	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((3S,4S)-3-fluoro-4-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,35$ (br dd, $J = 5,6, 13,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 4,8, 9,2$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,58 - 5,34 (m, 1H), 5,28 - 5,06 (m, 1H), 4,33 - 4,05 (m, 3H), 3,69 (td, $J = 11,2, 18,8$ Hz, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (dd, $J = 6,8, 10,4$ Hz, 4H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,1$.

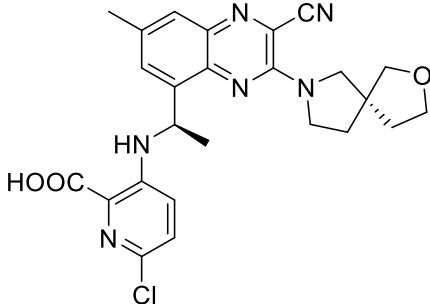
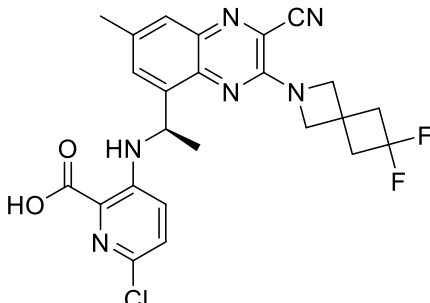
		: 491,1.
246A	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,56 (s, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,64 - 5,37 (m, 2H), 4,96 - 4,92 (m, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 2,52 - 2,34 (m, 4H), 2,20 (br dd, <i>J</i> = 14,8, 20,0 Hz, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺: 491,1.
246B	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,57 - 5,37 (m, 2H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 1H), 2,55 - 2,33 (m, 4H), 2,28 - 2,12 (m, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺: 491,2.
246C	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,56 (s, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,61 - 5,37 (m, 2H), 4,98 - 4,92 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 1H), 2,53 - 2,33 (m, 4H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS

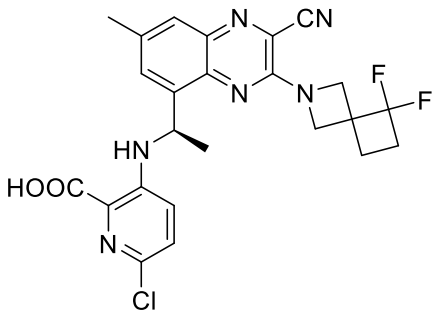
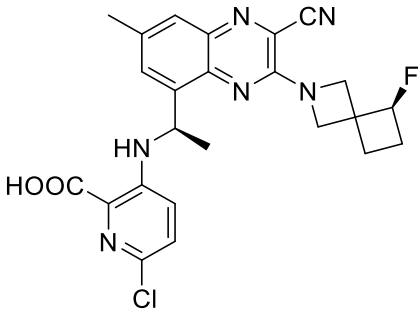
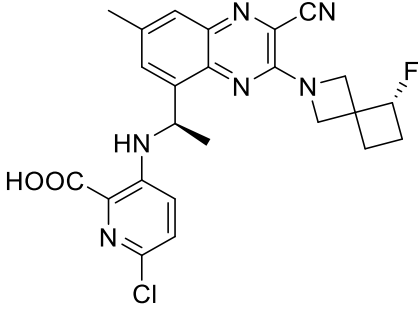
		[M + Na] ⁺ : 491,1.
246D	 Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-fluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,61 (s, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,56 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,28 (m, 1H), 4,82 - 4,74 (m, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,12 - 1,92 (m, 1H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ : 491,1.
247A y 247B	 Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1<i>S</i>)-1-fluoro-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1<i>R</i>)-1-fluoro-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

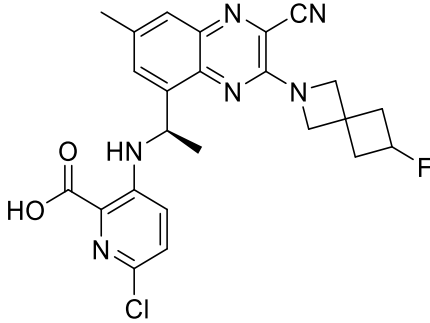
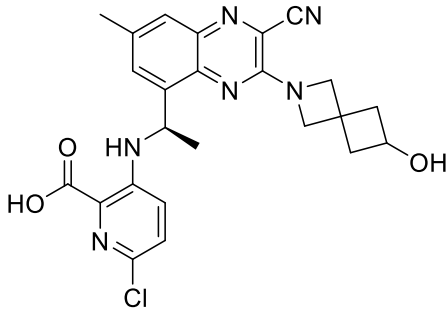
248A y 248B	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentilo)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((<i>S</i>)-3,3-difluorociclopentilo)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
249	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonano-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,79 - 3,59 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 4H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 493,2.

250	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,64 (s, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,55 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,62 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,87 - 3,70 (m, 4H), 2,55 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 4H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 493,3.
251	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(6-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,95 - 10,41 (m, 1H), 8,37 (br d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,43 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 4H), 4,04 - 3,98 (m, 2H), 3,94 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,70 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ : 501,1.
252	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(5-oxa-2-azaespiro[3,4]octan-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínicoS	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,49 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 4H), 3,93 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 - 2,20 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,71 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na]⁺ : 501,2.

253A y 253B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((R)-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 253A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,55 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,99 - 3,83 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,26 - 2,02 (m, 6H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 493,2$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 253B: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,13 - 3,82 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24 - 2,01 (m, 6H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 493,2$.
254A y 254B		Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 254A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, J =

	Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>S</i>)-2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((<i>R</i>)-2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	9,2 Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 4,10 (td, $J = 6,8, 10,8$ Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 4H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 4H), 1,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ : 493,1$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 254B: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,57$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,48 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ : 493,1$.
255	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,59$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,50 (m, 2H), 2,91 (t, $J = 12,0$ Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + H]^+ = 499,3$.

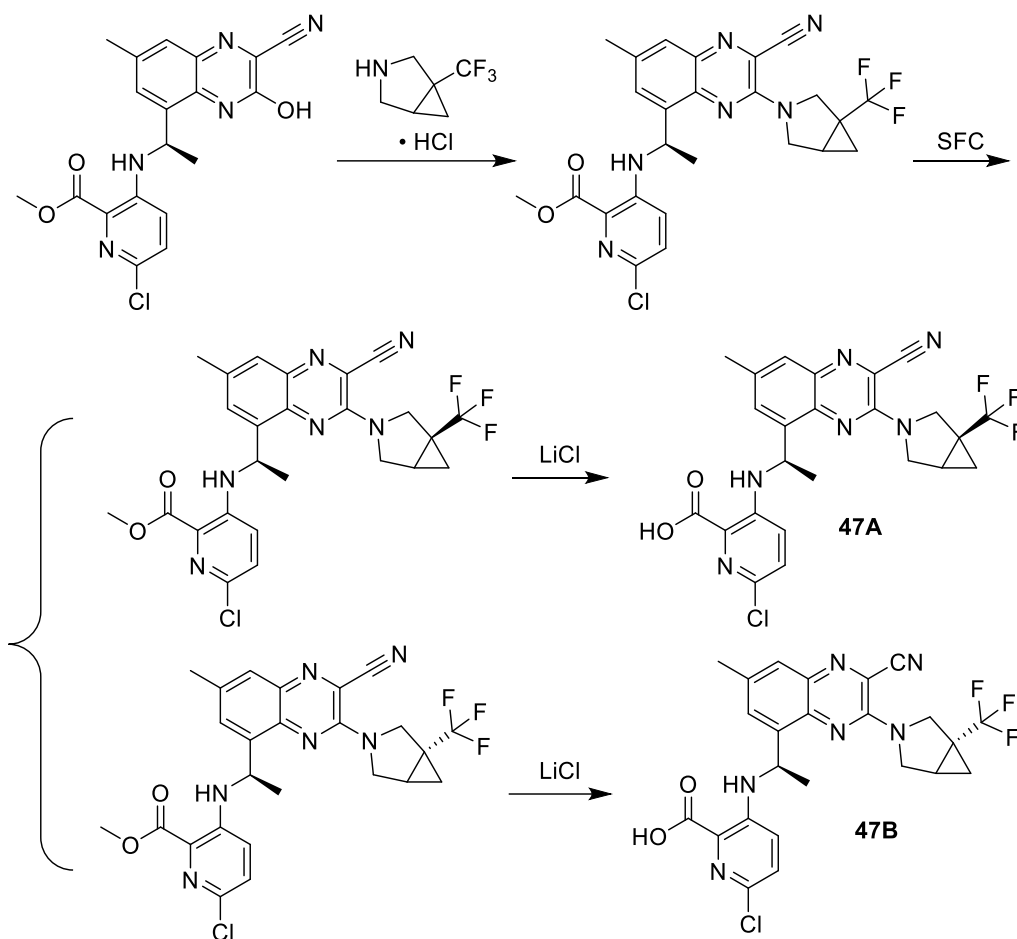
256	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 9,6, 17,6 Hz, 2H), 4,49 - 4,34 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 499,1$.
257A y 257B	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-5-fluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico Y  Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-5-fluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	Purificado por SFC antes de la saponificación: Primer isómero de elución que conduce al compuesto final 257A: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,58 (s, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,11 - 4,90 (m, 2H), 4,44 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (q, J = 9,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 503,2$. Segundo isómero de elución que conduce al compuesto final 257B: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,13 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8

		Hz, 1H), 5,49 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,11 - 4,89 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 4,0, 9,2$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,1$.
258	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-fluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,57$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,46 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,12 - 4,93 (m, 1H), 4,54 - 4,39 (m, 4H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 503,2$.
259	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7,57$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,47 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 4H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS $[M + Na]^+ = 501,2$.

[00378] Síntesis de los ejemplos 47A y 47B

ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1S)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-

(2-ciano-7-metil-3-((1R)-1-(trifluorometilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00379] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (180 mg, 452 μmol , 1,00 *eq.*) en *N,N*-dimetilformamida (2,00 ml) se agregaron PyBOP (706 mg, 1,36 mmol, 3,00 *eq.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (292 mg, 2,26 mmol, 394 μl , 5,00 *eq.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió 1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano (127 mg, 679 μmol , 1,50 *eq.*, sal de ácido clorhídrico) y la reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 10,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) para dar 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (150 mg, 250 μmol , 55,3 % de rendimiento, 88,6 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 553,1$.

[00380] Paso B: Los diastereómeros de 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (150 mg, 88,6 % de pureza) se separaron mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250 mm × 30 mm, 10 µm); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: 0,1 %NH₄OH en MeOH]; B %: 30 %, modo de elución isocrática). Las fracciones deseadas se concentraron para dar metil 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1S)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato y 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1R)-1-(trifluorometil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato.

[00381] Primer isómero de elución: sólido blanco (50,0 mg, 84,8 µmol, 18,7 % de rendimiento, 85,0 % de pureza), LCMS [M + 1]⁺ = 531,3 (R_t = 0,692 min).

[00382] Segundo isómero de elución: sólido blanco, (65,0 mg, 110 µmol, 24,4 % de rendimiento, 90,0 % de pureza), LCMS [M + 1]⁺ = 531,3 (R_t = 0,688 min).

[00383] Paso C1: El primer metil éster de elución se saponificó al ácido mediante el siguiente procedimiento: A una solución del primer metil éster de elución (49,0 mg, 92,3 µmol, 1,00 eq.) en DMSO (0,10 ml) se le agregó cloruro de litio (39,1 mg, 923 µmol, 18,9 µl, 10,0 eq.), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C, se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 75 %-100 % fase B) para obtener el ácido deseado (Ejemplo 43A) del primer éster de elución de la reacción anterior (2,31 mg, 4,43 µmol, 4,80 % de rendimiento, 99,2 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + Na]⁺ = 539,1.

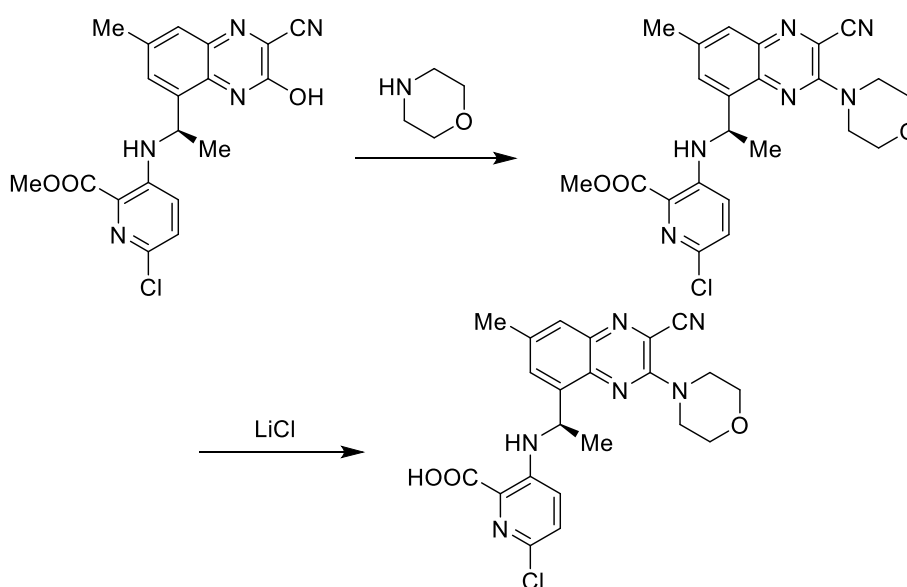
[00384] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,66 (br s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,43 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 2H), 4,12 - 3,94 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 1,08 - 0,98 (m, 1H).

[00385] Paso C2: El segundo metil éster de elución se saponificó al ácido mediante el siguiente procedimiento: A una solución del segundo metil éster de elución (64,0 mg, 121 µmol, 1,00 eq.) en DMSO (1,00 ml) se le agregó cloruro de litio (51,1 mg, 1,21 mmol, 10,0 eq.), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C, se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 75 %-100 % fase B) para obtener el ácido deseado (Ejemplo

43B) del segundo éster de elución de la reacción anterior (9,77 mg, 18,7 μmol , 15,5 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 539,2$.

[00386] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,96 (br s, 1H), 8,46 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,60 - 5,27 (m, 1H), 4,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,31 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,01 (td, J = 4,8, 10,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (br dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 1,04 (br t, J = 5,6 Hz, 1H).

[00387] Síntesis del Ejemplo 58



[00388] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (50,0 mg, 113 μmol , 1,00 eq.) y morfolina (14,8 mg, 170 μmol , 14,9 μl , 1,50 eq.) en DMF (0,50 ml) se añadió PyBOP (88,3 mg, 170 μmol , 1,50 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (43,9 mg, 339 μmol , 59,1 μl , 3,00 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, se agregó lentamente agua (1,00 ml) a la mezcla y se formó un precipitado amarillo. Luego, la suspensión se filtró y la torta se recolectó y se secó al vacío para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (52,0 mg, 111 μmol , 98,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 467,2$.

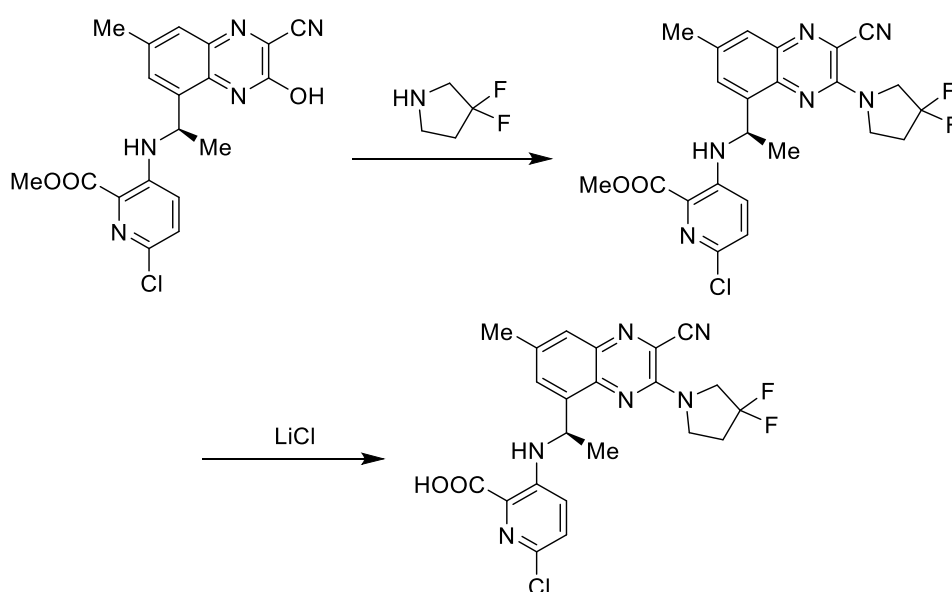
[00389] Paso B: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (52,0 mg, 111 μmol , 1,00 eq.) en DMSO (0,50 ml) se le añadió cloruro de litio (47,2 mg, 1,11 mmol, 22,8 μl , 10,0 eq.), y se agitó la mezcla a 120 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró para

obtener un filtrado y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 7 μm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 55 %-85 % B) para dar ácido (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (8,93 mg, 19,3 μmol, 17,4 % de rendimiento, 98,1 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS $[M + 1]^+ = 453,2$

[00390] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 4H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00391] Síntesis del Ejemplo 70

Ácido (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00392] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (70,0 mg, 158 μmol, 1,00 *eq.*), 3,3-difluoropirrolidina (27,3 mg, 190 μmol, 1,20 *eq.*, sal de ácido clorhídrico) en DMF (0,50 ml) se añadió PyBOP (124 mg, 238 μmol, 1,50 *eq.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (143 mg, 1,11 mmol, 193 μl, 7,00 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 15 °C y se añadió agua (2,00 ml) lentamente para formar un precipitado amarillo. La suspensión se filtró y la torta se recolectó y secó al vacío para dar (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (70,1 mg, 144 μmol, 90,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS $[M + \text{Na}]^+ = 509,2$.

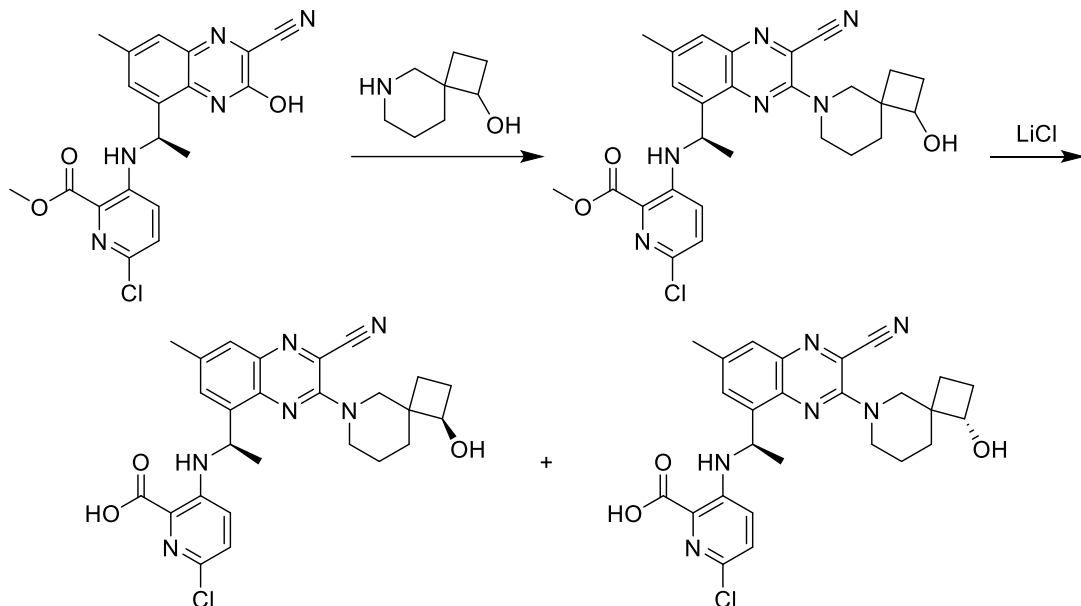
[00393] Paso B: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-

1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metil (70,0 mg, 144 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (2,00 ml) se le añadió cloruro de litio (60,9 mg, 1,44 mmol, 29,5 μl , 10,0 *eq.*), y se agitó la mezcla a 120 °C durante 12 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C y se filtró para recoger el filtrado. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 65 %-85 %B) para dar ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (8,26 mg, 17,2 μmol , 12,0 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + Na]^+ = 495,1$.

[00394] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,14 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00395] Síntesis de los ejemplos 94A y 94B

[00396] ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1R)-1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonano-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1S)-1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonano-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00397] Paso A: A una solución de (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (80,0 mg, 201 μmol , 1,00 *eq.*) en DMF (1,00 ml) se añadió PyBOP (314 mg, 603 μmol , 3,00 *eq.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg,

1,01 mmol, 175 μ l, 5,00 *eq.*), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se agregó 6-azaespiro [3,5]nonan-1-ol (42,0 mg, 302 μ mol, 1,50 *eq.*) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 10,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1) para dar 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro [3,5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il) etil)amino)picolinato de metilo (35,0 mg, 60,5 μ mol, 30,1 % de rendimiento, 94,9 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 521,2.

[00398] Paso B: A una solución de 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-hidroxi-6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (30,0 mg, 57,6 μ mol, 1,00 *eq.*) en DMSO (0,50 ml) se le agregó cloruro de litio (24,4 mg, 576 μ mol, 10,0 *eq.*), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo, gradiente: 55 %-85 % B) al primer diastereómero de elución (19,9 mg, 38,6 μ mol, 67,0 % de rendimiento, 98,5 % de pureza) como un sólido amarillo, y el segundo diastereómero de elución (7,33 mg, 14,2 μ mol, 24,7 % de rendimiento, 98,4 % de pureza) como un sólido amarillo.

[00399] Datos de caracterización para el primer diastereómero de elución: LCMS [M + 1]⁺ = 507,2.

[00400] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,47 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,64 (m, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 5,53 - 5,39 (m, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 1H), 3,92 - 3,69 (m, 4H), 3,51 - 3,46 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 5H), 1,66 - 1,64 (m, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).

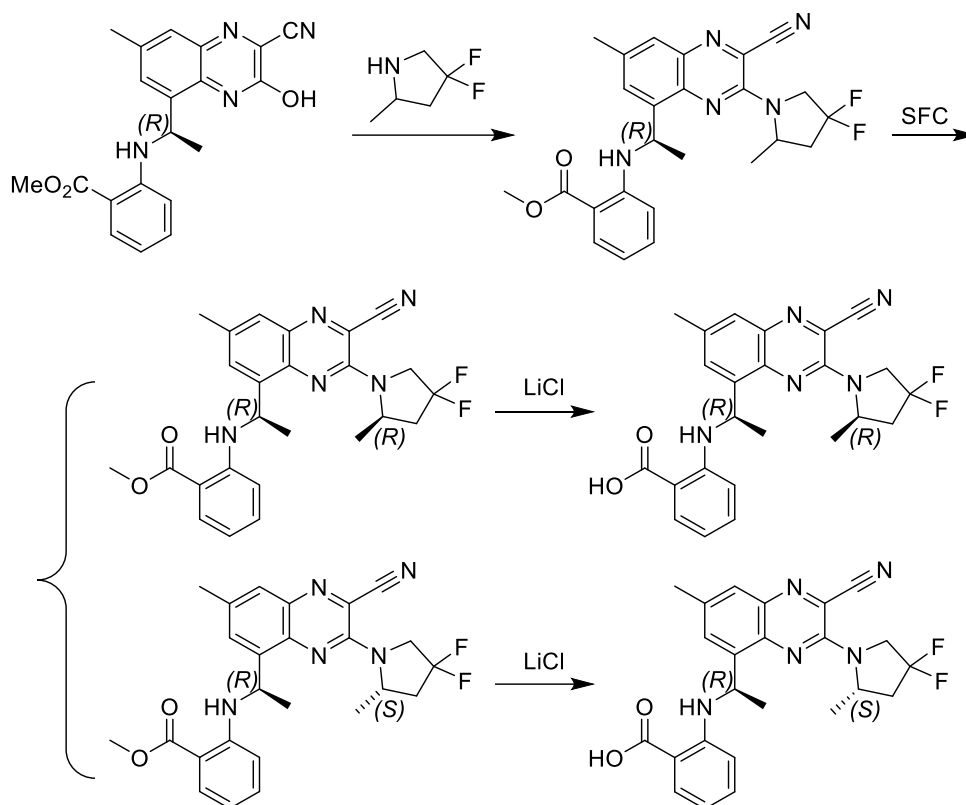
[00401] Datos de caracterización para el segundo diastereómero de elución: LCMS [M + 1]⁺ = 507,2.

[00402] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,27 (dd, *J* = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 5,06 - 4,85 (m, 1H), 4,21 (br dd, *J* = 13,6, 18,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,55 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,81 - 1,68

(m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 5H), 1,28 - 1,18 (m, 1H).

[00403] Síntesis de los ejemplos 109A y 109B

[00404] ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico y ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico



[00405] Paso A: A una solución de (R)-2-(((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (90,0 mg, 248 μmol , 1,00 eq.) y 4,4-difluoro-2-metilpirrolidina (60,2 mg, 497 μmol , 2,00 eq.) en DMF (1,00 ml) se añadió PyBOP (194 mg, 373 μmol , 1,50 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,24 mmol, 216 μl , 5,00 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua (10,0 ml) y se agitó durante 2 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para dejar un residuo. El residuo se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX (250mm*30mm,10um); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: 0,1 % NH₄OH en MeOH; B %:40 %) para dar 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (100 mg, 214 μmol , 86,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 466,0.

[00406] Paso B: Los diastereómeros de 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoato de metilo (100 mg, 215 μ mol, 1,00 eq.) se separaron aún más mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OX(250mm*50mm,10 μ m); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: 0,1 % de NH₄OH en MeOH; B %:17 %) para dar el primer isómero de elución de metil éster (40,0 mg, 85,9 μ mol, 40,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo y el segundo isómero de elución de metil éster (45,0 mg, 96,7 μ mol, 45,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00407] Paso C1: A una solución del primer isómero de elución de metil éster del Paso B (35,0 mg, 75,2 μ mol, 1,00 eq.) en DMSO (2,00 ml) se le agregó cloruro de litio (31,9 mg, 752 μ mol, 15,4 μ l, 10,0 eq.), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 8 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó aún más con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep (YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 %-90 %) para dar ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico O ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (4,07 mg, 8,73 μ mol, 11,6 % de rendimiento, 96,8 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 452,2.

[00408] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,88 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (q, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 1,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

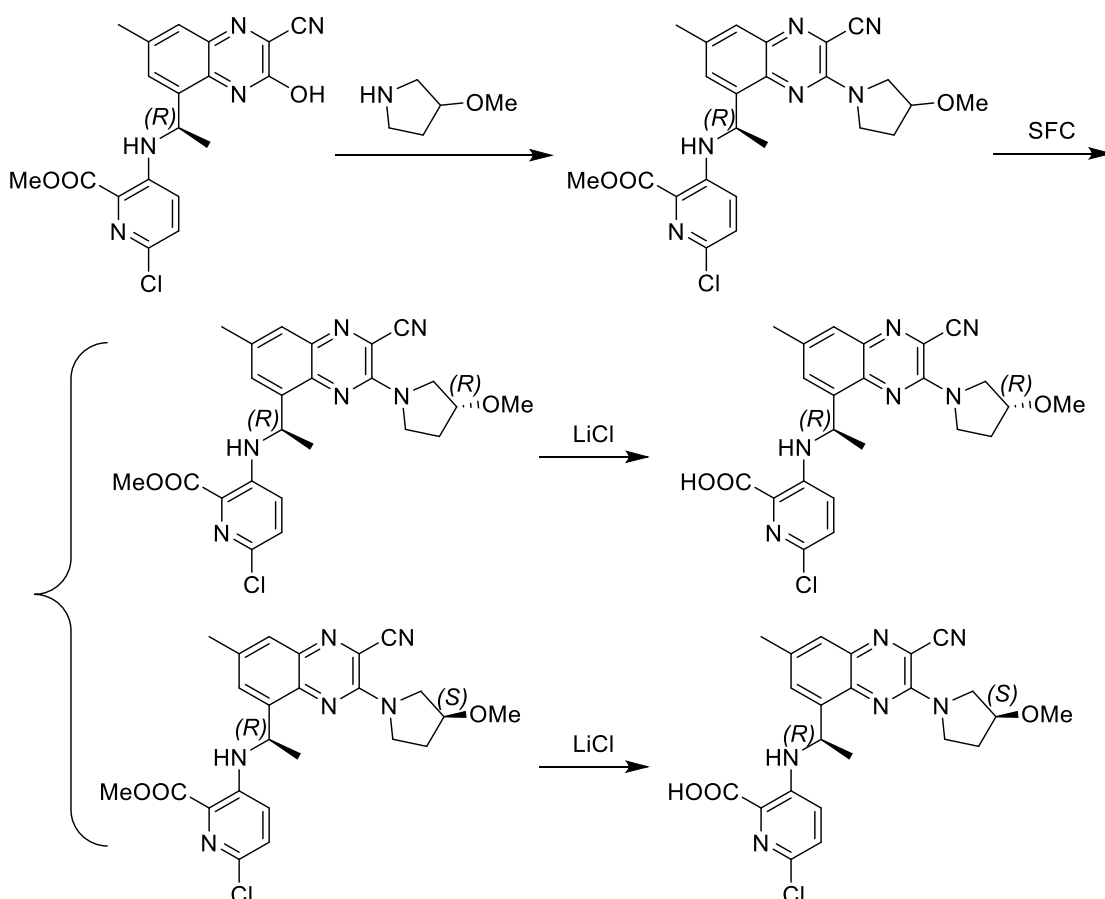
[00409] Paso C1: A una solución del segundo isómero de elución de metil éster de Paso B (40,0 mg, 85,9 μ mol, 1,00 eq.) en DMSO (1,00 ml) se le agregó cloruro de litio (36,4 mg, 859 μ mol, 17,6 μ l, 10,0 eq.), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 8 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 25 °C, se diluyó aún más con agua (20,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 7 μ m; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 %-90 % B) para dar ácido 2-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-

metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico O ácido 2-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*S*)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico (6,10 mg, 13,1 μmol , 15,3 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 452,2$.

[00410] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,60 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,46 (q, J = 13,2 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 12,0 Hz, 1H), 2,83 - 2,68 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

[00411] Ejemplo 110A y 110B

ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*R*)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y ácido 6-cloro-3-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*S*)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00412] Paso A: A una solución de (*R*)-6-cloro-3-(1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metil (70,0 mg, 176 μmol , 1,00 eq.), 3-metoxipirrolidina (35,6 mg, 352 μmol , 2,00 eq.) en DMF (1,00 ml) se añadió PyBOP (137 mg,

264 μmol , 1,50 *eq.*) y *N,N*-diisopropiletilamina (159 mg, 1,23 mmol, 215 μl , 7,00 *eq.*), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. A continuación, se vertió la mezcla en agua (10,0 ml) y se agitó durante 2 minutos. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se secó al vacío para dar 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (80,0 mg, 166 μmol , 94,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 503,1$.

[00413] Paso B: El 6-cloro-3-(((1*R*)-1-(2-ciano-3-(3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (80,0 mg, 166 μmol , 1,00 *eq.*) se purificó mediante SFC (columna: Welch Ultimate XB-CN 250 $\times$ 50 $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: Hexanos, fase B: 0,1 % NH_4OH en EtOH; gradiente: 1 %-40 % B) para dar el primer isómero de elución de metil éster (40,0 mg, 83,2 μmol , 50,0 % de rendimiento) como un aceite amarillo y el segundo isómero de elución de metil éster (45,0 mg, 93,6 μmol , 56,3 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[00414] Paso C1: A una solución del primer isómero de elución de metil éster de Paso B (40,0 mg, 83,2 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (1,00 ml) se le agregó cloruro de litio (35,3 mg, 832 μmol , 17,1 μl , 10,0 *eq.*), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. A continuación, la reacción se enfrió a 25 °C y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2M en agua, 2,00 ml) y se diluyó aún más con agua (20,0 ml). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml $\times$ 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 % - 90 % B) para dar ácido 6-cloro-3-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*R*)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico O ácido 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-((*S*)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)ácido picolínico (2,23 mg, 4,39 μmol , 5,28 % de rendimiento, 91,9 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 467,2$.

[00415] RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H) 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,58 - 5,48 (m, 1H), 5,52 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,36 - 2,08 (m, 2H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

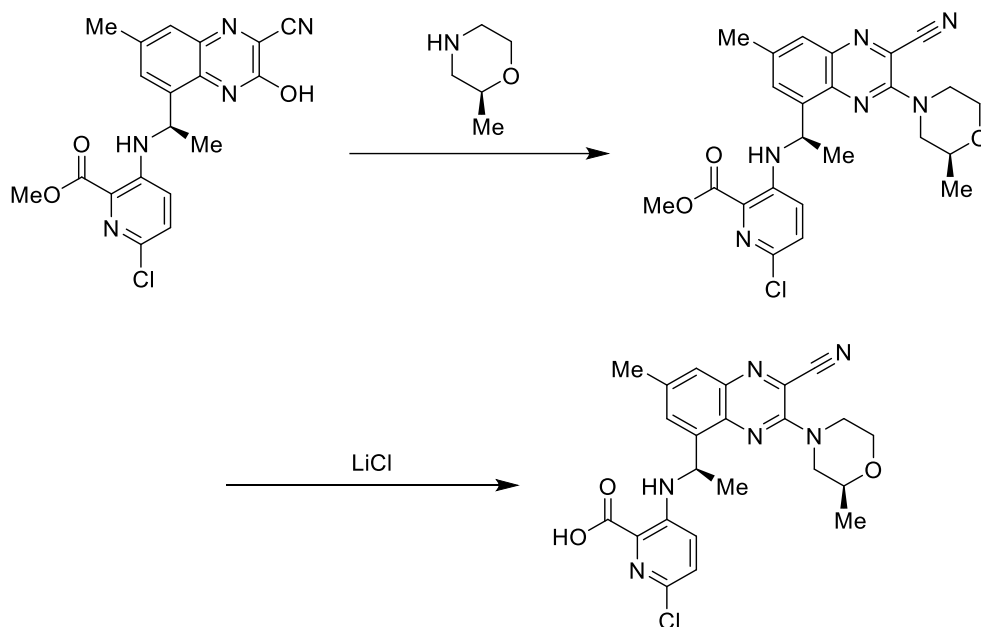
[00416] Paso C2: A una solución del segundo isómero de elución de metil éster de Paso B (10,0 mg, 20,8 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (1,00 ml) se le agregó cloruro de litio (8,81 mg, 208 μmol , 4,26 μl , 10,0 *eq.*), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla

se enfrió a 25 °C y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2M en agua, 2,00 ml), se diluyó aún más con agua (20,0 ml) y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20,0 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 150 × 25 mm × 10um; fase móvil: fase A: ácido fórmico al 0,225 % en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 % - 90 % B) para dar ácido 6-cloro-3-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico O ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (1,99 mg, 4,18 µmol, 20,1 % de rendimiento, 98,1 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS $[M + 1]^+ = 467,3$.

[00417] RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,51 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00418] Ejemplo 260

[00419] Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(()-2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00420] Paso A: A una solución de metil (R)-6-cloro-3-(((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (40,0 mg, 101 µmol, sal de ácido trifluoroacético) en *N,N*-dimetilformamida (0,50 ml) se añadió PyBOP (78,5 mg, 151 µmol, 1,50 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (65,0 mg, 503 µmol, 87,6 µl, 3,00 eq.), y la mezcla se agitó

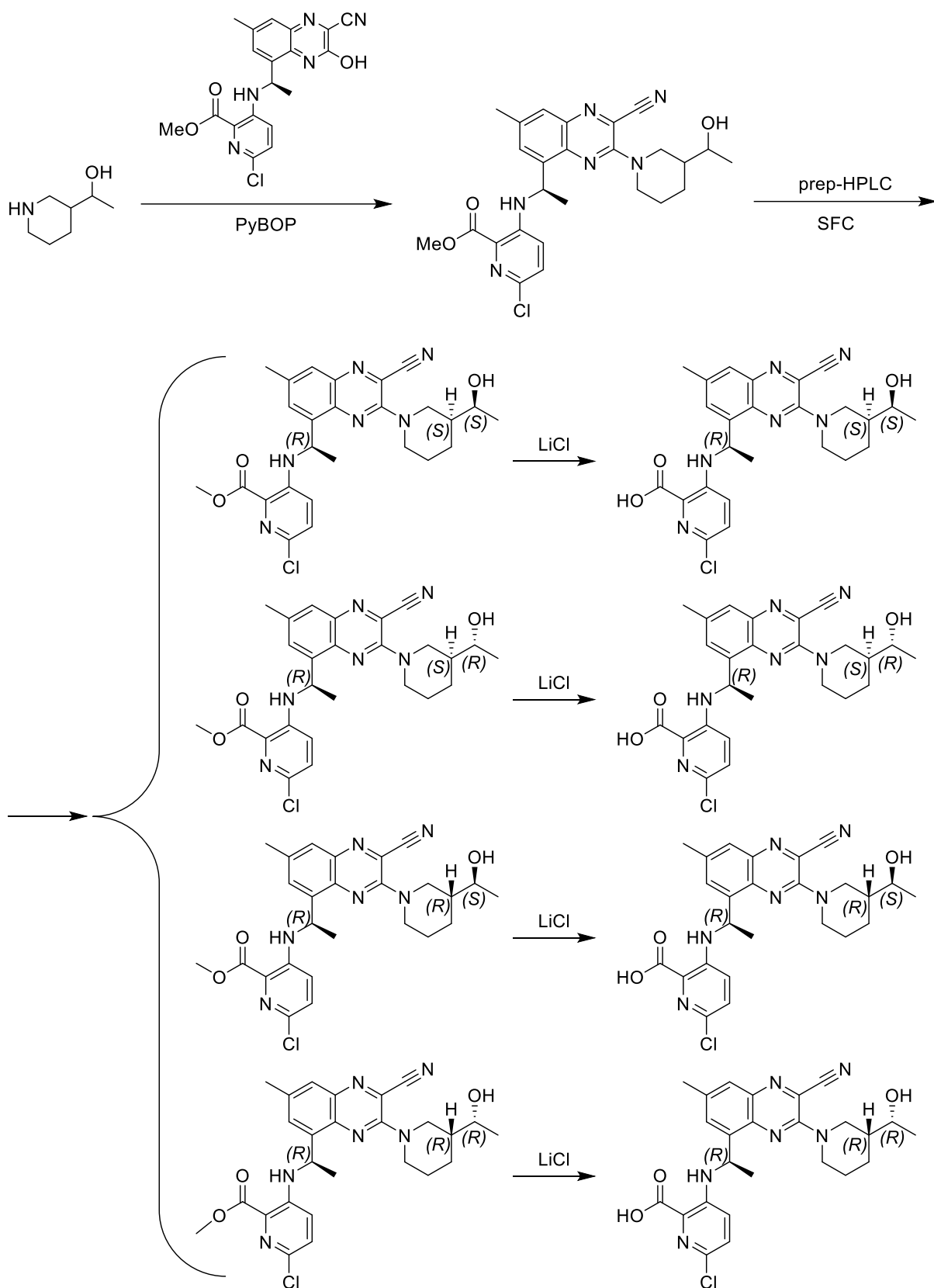
a 25 °C durante 30 minutos. Después de este tiempo, se agregó (S)-2-metilmorfolina (12,2 mg, 121 µmol, 1,50 eq.) a la mezcla anterior a 25 °C y la mezcla se dejó agitando a 25 °C durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5,00 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5,00 ml × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó con TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (25,0 mg, 52,0 µmol, 51,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 481,2.

[00421] Paso B: A una solución de 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (25,0 mg, 52,0 µmol, µmol, 1,00 eq.) en DMSO (0,80 ml) se le añadió cloruro de litio (22,0 mg, 520 µmol 10,0 eq.), y se agitó la reacción a 120 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se filtró, y el licor de filtro se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10µm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 55 %-85 % B) para dar ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((S)-2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico (5,95 mg, 12,7 µmol, 24,4 % de rendimiento, 99,7 % de pureza) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 467,1.

[00422] RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,66 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 2,0, 11,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

[00423] Ejemplos 261A, 261B, 261C y 261D

[00424] ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-((S)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico, ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((S)-3-((R)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico, ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-((R)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico y ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-3-((R)-3-((R)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico



[00425] A una solución de (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (600 mg, 1,51 mmol, 1,00 eq.), N,N-diisopropiletilamina (975 mg, 7,54 mmol, 1,31 ml, 5,00 eq.) en N,N-dimetilformamida (6,00 ml) se añadió PyBOP (1,18

g, 2,26 mmol, 1,50 eq.), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, se agregó 1-(piperidin-3-il) etan-1-ol (292 mg, 2,26 mmol, 1,50 eq.) a la mezcla a 25 °C, y la reacción se agitó aún más a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 3:1) para obtener un producto crudo. A continuación, el producto crudo se purificó mediante *HPLC* preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15µm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 60 %-90 % B) para obtener la primera mezcla eluyente de los ésteres metílicos de 261A y 261D (100 mg, 173 µmol, 11,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo y un segundo pico. El segundo pico se purificó mediante *HPLC* preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 7µm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 63 %-93 % B) para dar la segunda mezcla eluyente del metil éster de 261B y 261C (90,0 mg, 172 µmol, 11,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M + 1]⁺ = 509,2.

[00426] La primera mezcla eluyente de los ésteres metílicos de 261A y 261D (100 mg, 173 µmol, 11,5 % de rendimiento) se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm, 10 µm); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: i-PrOH (0,1 % NH₃H₂O); B %: 55 %, elución isocrática). Las fracciones deseadas se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para dar el metil éster de 261A (25,0 mg, 49,1 µmol, 3,26 % de rendimiento) como un sólido blanco y el metil éster de 261B (43,0 mg, 82,0 µmol, 5,43 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00427] Metil éster de 261A: LCMS [M + Na]⁺ = 531,2.

[00428] Metil éster de 261D: LCMS [M + Na]⁺ = 531,2.

[00429] La segunda mezcla eluyente de los ésteres metílicos de 261B y 261C (90,0 mg, 172 µmol, 11,4 % de rendimiento) se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm, 10µm); fase móvil: fase A: CO₂, fase B: i-PrOH (0,1 % NH₃H₂O); B %: 55 %, elución isocrática). Las fracciones deseadas se recolectaron y concentraron bajo presión reducida para dar el metil éster de 261B (22,0 mg, 43,2 µmol, 2,87 % de rendimiento) como un sólido blanco y el metil éster de 261C (45,0 mg, 88,4 µmol, 5,86 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00430] Metil éster de 261B: LCMS $[M + Na]^+ = 531,2$.

[00431] Metil éster de 261C: LCMS $[M + Na]^+ = 531,2$.

[00432] A una solución de metil éster de 261A (24,0 mg, 47,1 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (0,500 ml) se añadió cloruro de litio (20,0 mg, 472 μmol , 9,67 μl , 10,0 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C. A continuación, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó directamente mediante *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 55 %-85 % B) para dar 261A (11,3 mg, 22,6 μmol , 48,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00433] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,99 (s, 1H), 8,47 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,50 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,64-4,41 (m, 1H), 4,33 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,53 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (br t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,98 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 5H), 1,41 - 1,27 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00434] LCMS $[M + Na]^+ = 517,4$.

[00435] A una solución del metil éster de 261B (22,0 mg, 43,2 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (0,500 ml) se añadió cloruro de litio (18,3 mg, 432 μmol , 8,86 μl , 10,0 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C. A continuación, se filtró la mezcla y el filtrado se purificó directamente mediante *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 58 % - 88 % B) a 261B (13,5 mg, 83,0 μmol , 61,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00436] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,00 (br s, 1H), 8,46 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,50 (br t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,27 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,12 (br t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 10,4, 13,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 5H), 1,42 - 1,29 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[00437] LCMS $[M + Na]^+ = 517,4$.

[00438] A una solución del metil éster de 261C (45,0 mg, 88,4 μmol , 1,00 *eq.*) en DMSO (0,500 ml) se le añadió cloruro de litio (37,5 mg, 884 μmol , 18,1 μl , 10,0 *eq.*). La reacción se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C.

Luego se filtró la mezcla y el filtrado se purificó directamente por prep-HPLC (columna: C18 150 × 30mm; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 62 %-92 % B) a 261C (12,6 mg, 25,3 μmol, 28,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00439] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,01 (br s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,50 (quin, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 4,26 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,48 (br t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,98 (dd, *J* = 10,4, 13,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 5H), 1,43 - 1,30 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

[00440] LCMS [M + Na]⁺ = 517,4.

[00441] A una solución de 6-cloro-3-(((*R*)-1-(2-ciano-3-(((*R*)-3-(((*R*)-1-hidroxietil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinato de metilo (35,0 mg, 68,8 μmol, 1,00 eq.) en DMSO (0,500 ml) se le añadió cloruro de litio (29,2 mg, 688 μmol, 14,1 μl, 10,0 eq.). La reacción se agitó a 130 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 20 °C. Luego se filtró la mezcla y el filtrado se purificó directamente mediante *HPLC preparativa* (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10um; fase móvil: fase A: 0,225 % de ácido fórmico en agua, fase B: acetonitrilo; gradiente: 58 %-88 % B) para dar 261D (8,73 mg, 17,5 μmol, 25,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00442] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 13,04 (s, 1H), 8,49 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,93 (dd, *J* = 11,6, 12,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 5H), 1,40 - 1,21 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

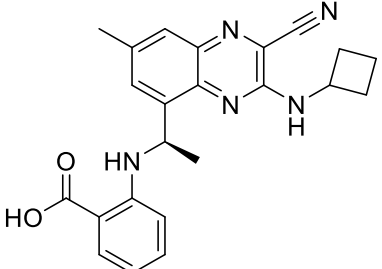
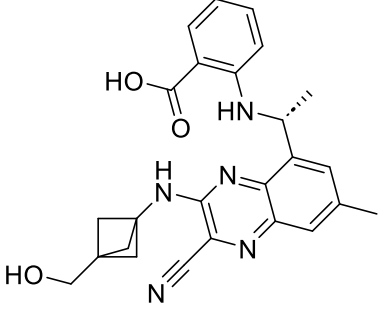
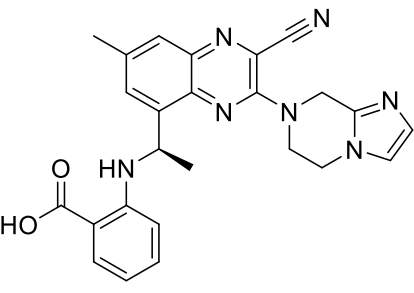
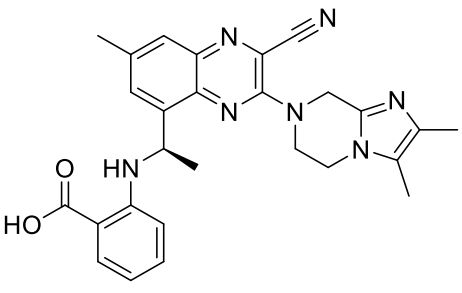
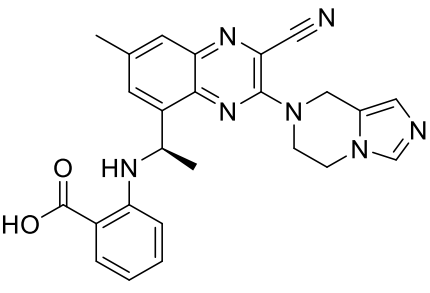
[00443] LCMS [M + Na]⁺ = 517,4.

[00444] Ejemplos 262-572

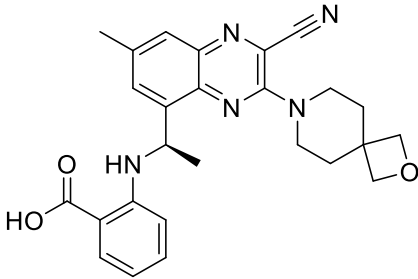
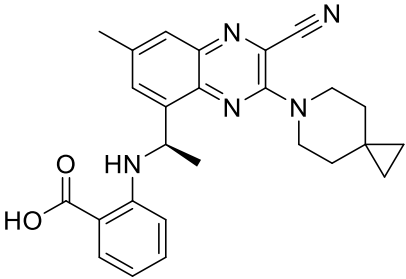
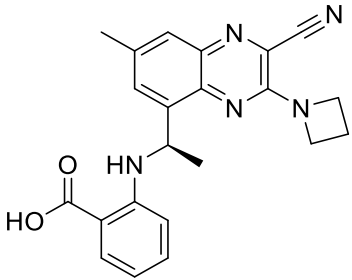
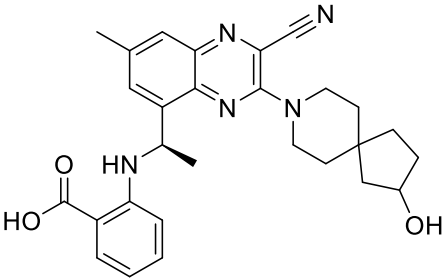
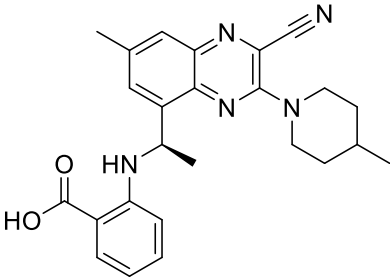
[00445] Los compuestos de la Tabla 2 se preparan esencialmente de acuerdo con los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos anteriores.

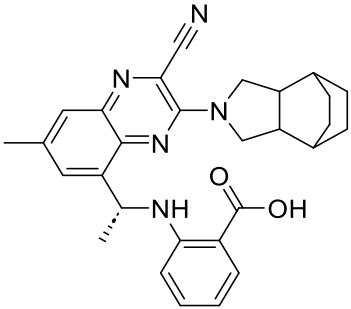
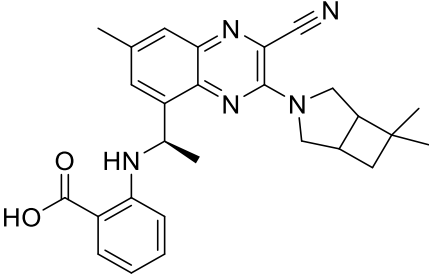
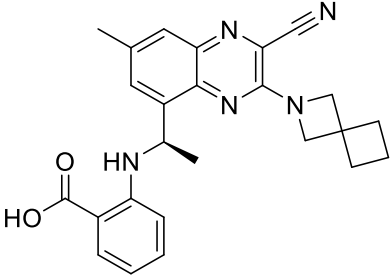
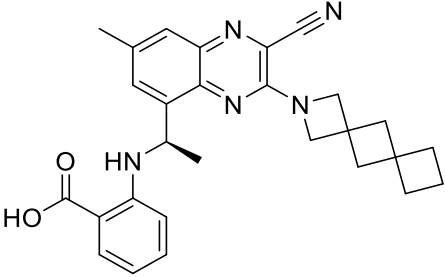
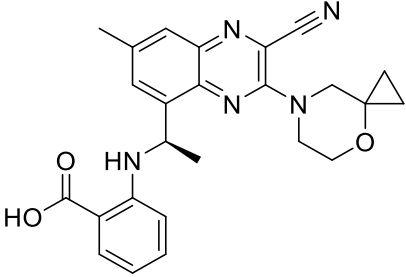
Tabla 2

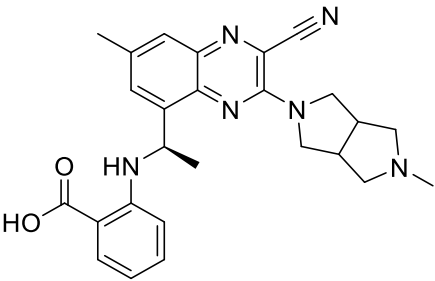
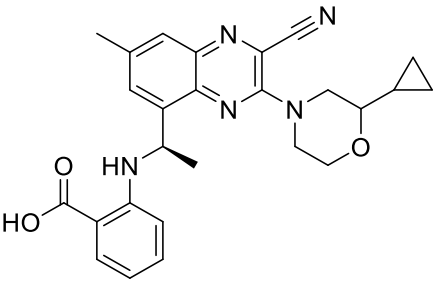
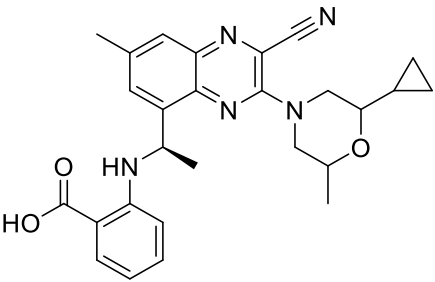
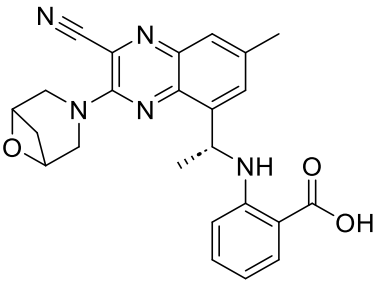
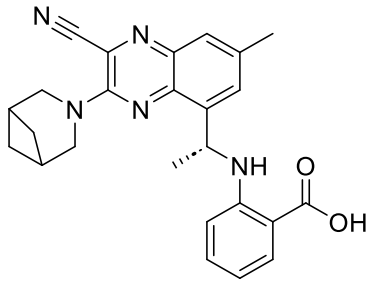
Ejemplo nro.	Nombre	Estructura
262	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(biciclo[1,1,1]pentan-1-il-3-d)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
263	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-((3-cianofenil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
264	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(((tetrahydrofurano-3-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
265	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-((oxetán-3-ilmetil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
266	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-((2-cianoalil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

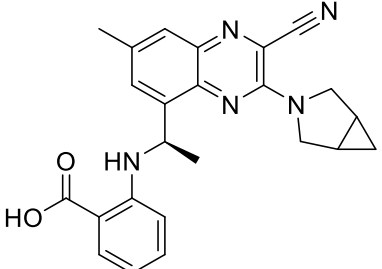
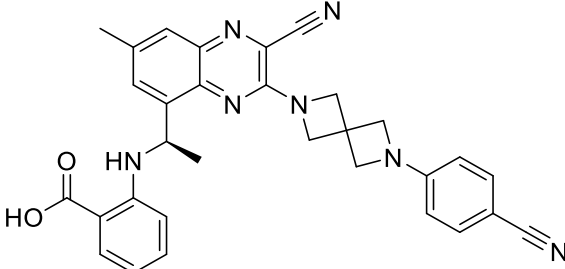
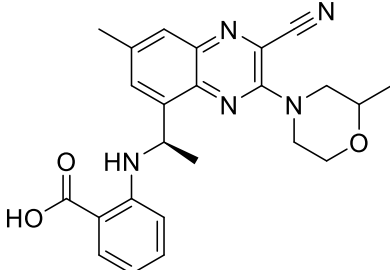
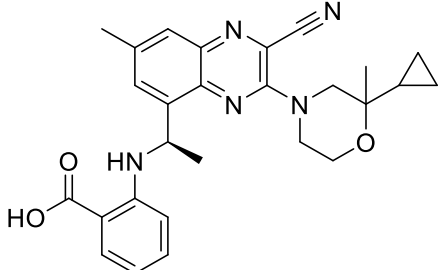
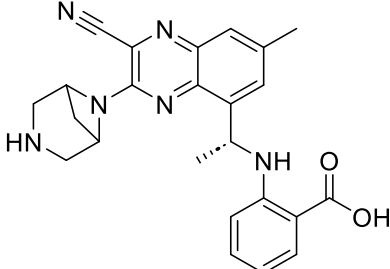
267	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(ciclobutilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
268	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-((3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
269	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
270	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(2,3-dimetilo-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
271	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

272	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
273	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
274	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
275	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(azepan-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
276	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

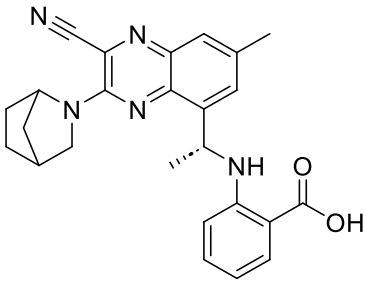
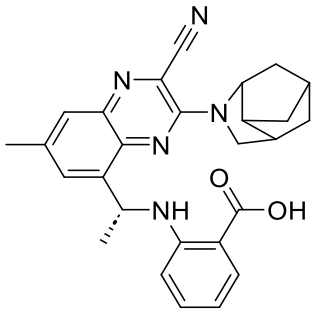
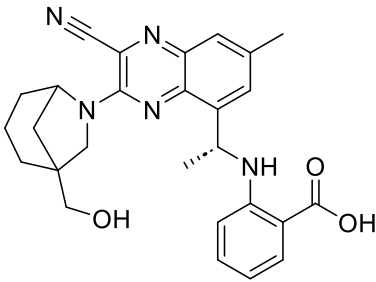
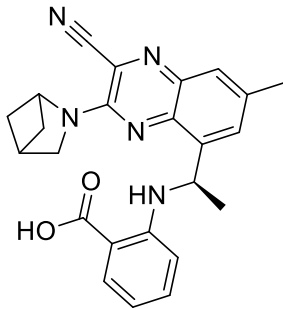
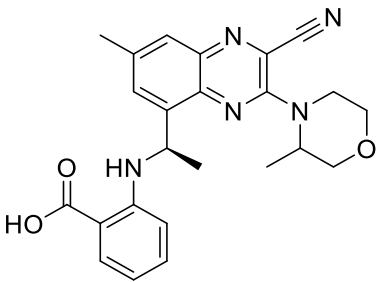
277	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
278	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
279	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(azetidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
280	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-hidroxi-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
281	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metilpiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

282	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
283	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-dimetil-3-azabicyclo[3,2,0]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
284	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
285	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(2-azadispiro[3,1,3,6,14]decan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
286	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

287	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etil)amino)benzoico	
288	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
289	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropil-6-metilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
290	Ácido 2-(((1R)-1-(3-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
291	Ácido (R)-2-((1-(3-(3-(3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

292	Ácido 2-(((1R)-1-(3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
293	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(6-(4-cianofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
294	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
295	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropil-2-metilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
296	Ácido 2-(((1R)-1-(3-(3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-6-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

297	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(7-azabicyclo[2,2,1]heptán-7-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
298	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(2-azaadamantan-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
299	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1-(metoximetil)-4-metil-2-azabicyclo[2,1,1]hexan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
300	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(8-((dimetilamino)metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decan-9-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
301	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

302	Ácido 2-(((1R)-1-(3-(2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
303	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(hexahidro-3,5-metanociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
304	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-(hidroximetil)-6-azabicyclo[3,2,1]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
305	Ácido (R)-2-((1-(3-(2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
306	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-metilmorfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

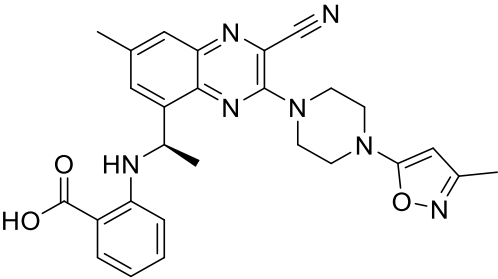
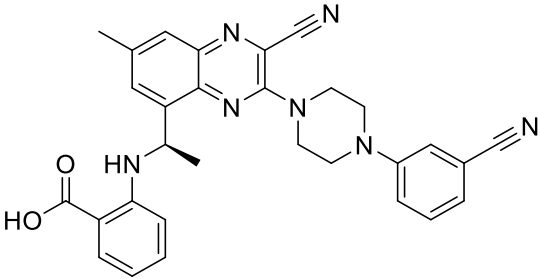
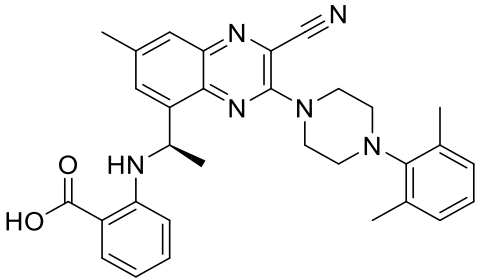
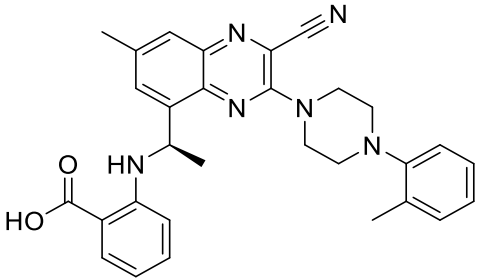
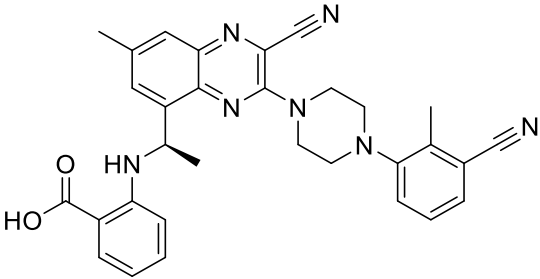
307	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4-(piridina-3-ilmetil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
308	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metilazetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
309	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2,3-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
310	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-2-(2-metoxifenil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
311	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

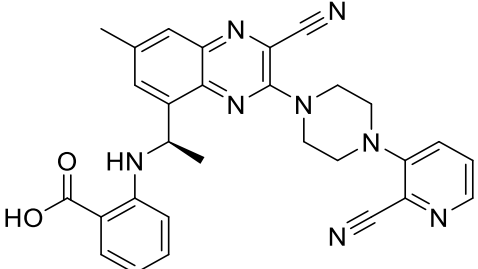
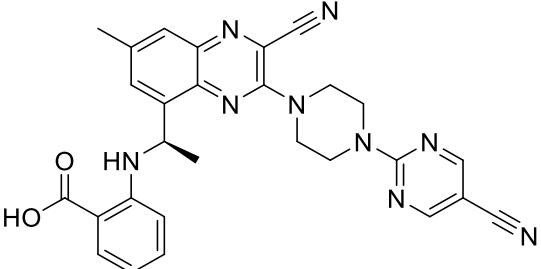
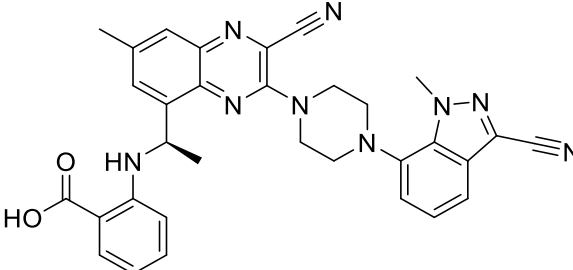
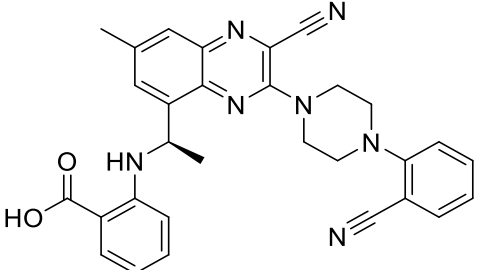
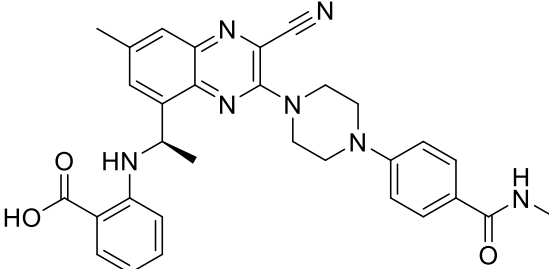
312	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
313	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
314	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-(4-hidroxi-4-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
315	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxi-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
316	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

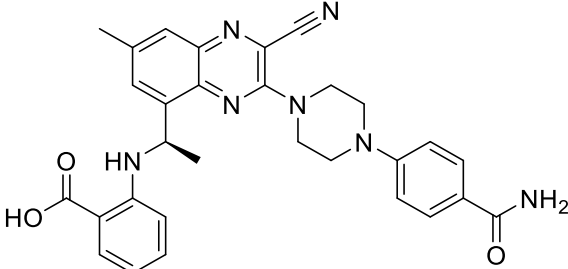
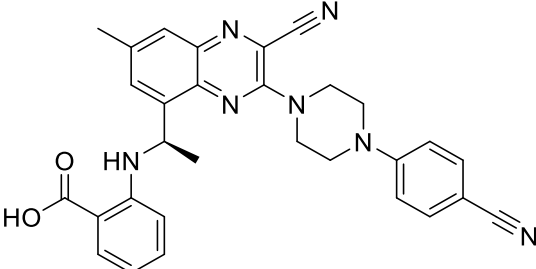
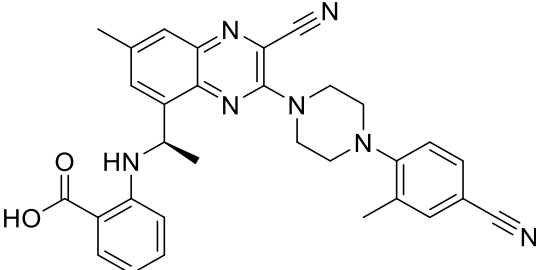
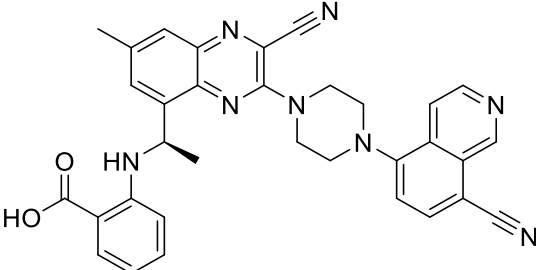
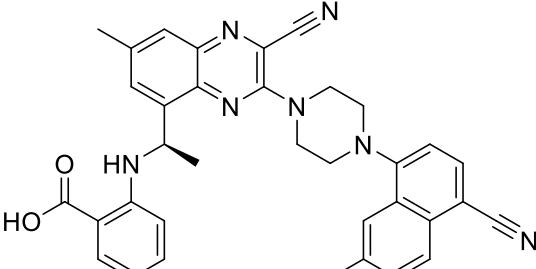
317	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxihexahidro-3,5-metanociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
318	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-(4-cianofenil)-3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
319	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-6-metil-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
320	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5-(4-cianofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
321	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-(5-fenil-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

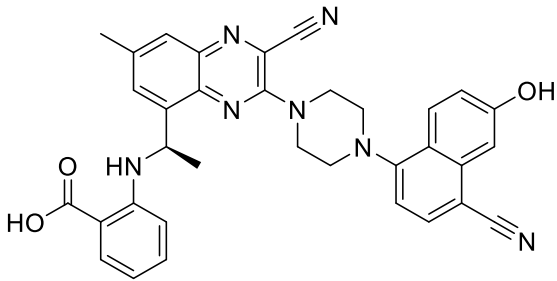
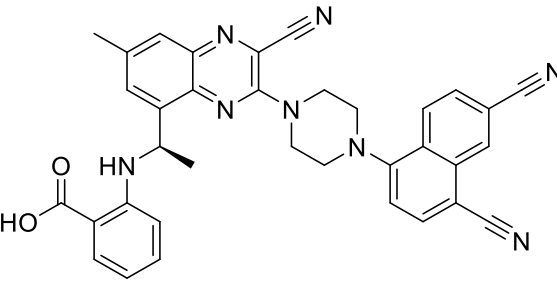
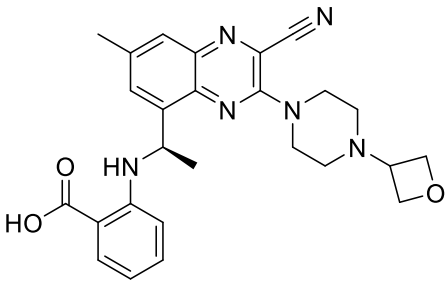
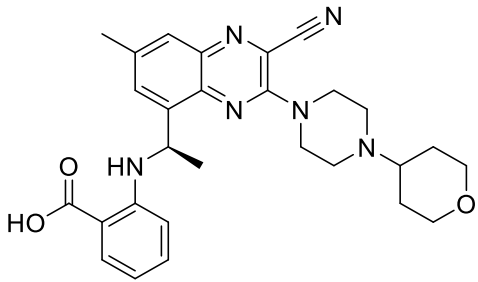
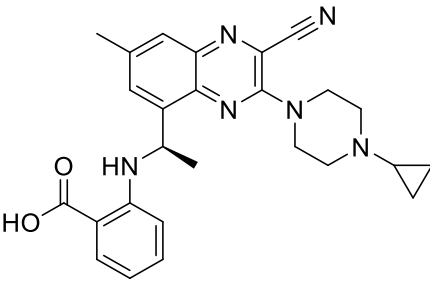
322	Ácido 2-(((1R)-1-(3-(7-(<i>terc</i> -butilo)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-4(5H)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
323	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
324	(<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(5,6,8,9-tetrahidro-7H-imidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
325	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
326	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

327	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
328	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
329	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
330	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-fenilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
331	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(4-(4-(aminometil)fenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

332	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-metilisoxazol-5-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
333	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(3-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
334	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2,6-dimetilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
335	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(o-tolil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
336	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-2-metilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

337	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-cianopiridina-3-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
338	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(5-cianopirimidina-2-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
339	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
340	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
341	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-(metilcarbamoil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

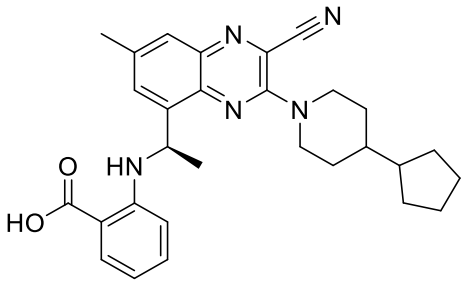
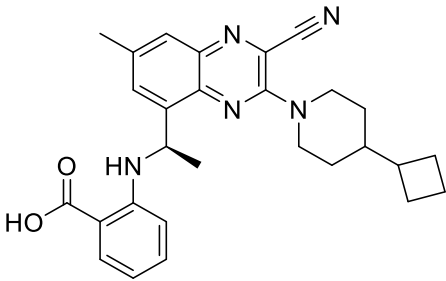
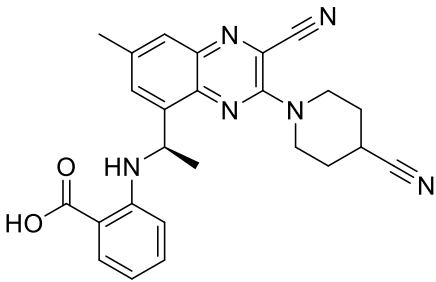
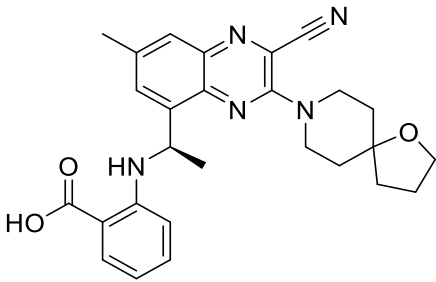
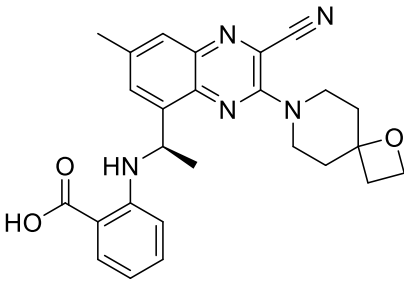
342	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(4-(4-carbamoilfenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
343	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
344	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
345	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(8-cianoisoquinolina-5-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
346	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-7-hidroxinaftaleno-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

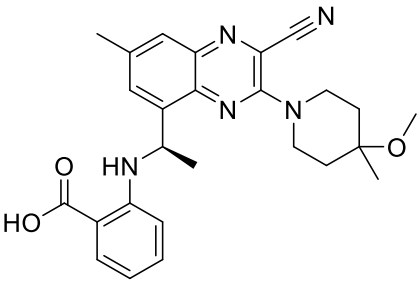
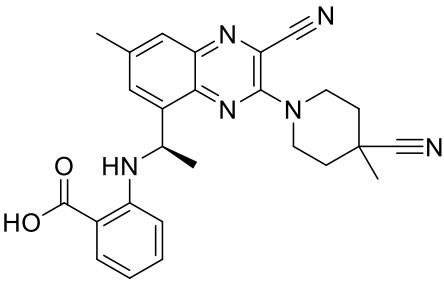
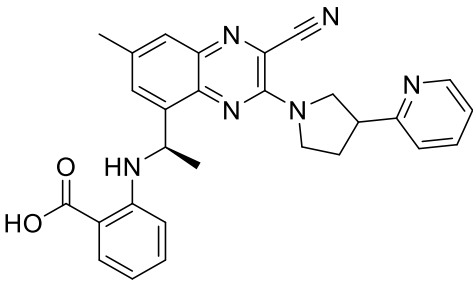
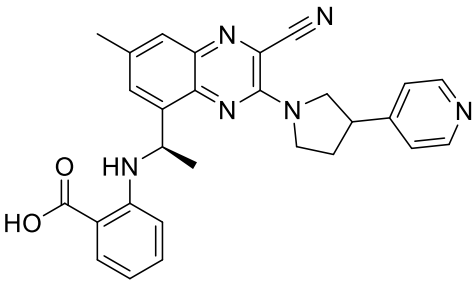
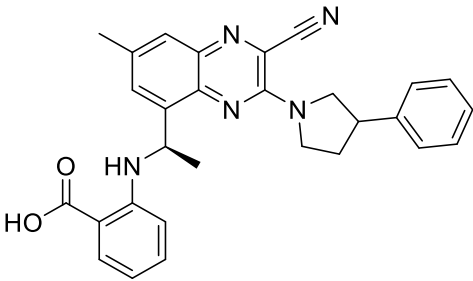
347	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-6-hidroxinaftaleno-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
348	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4,6-dicianonaftalen-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
349	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(oxetan-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
350	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
351	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-ciclopropilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

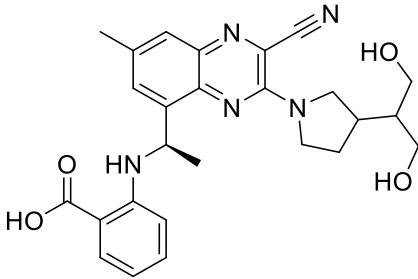
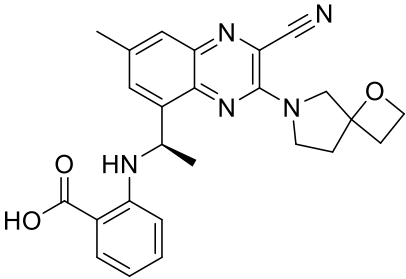
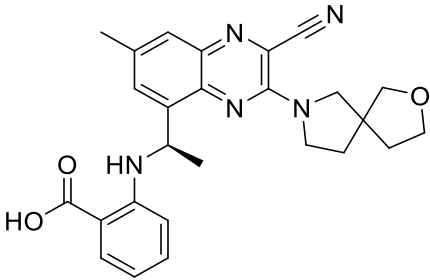
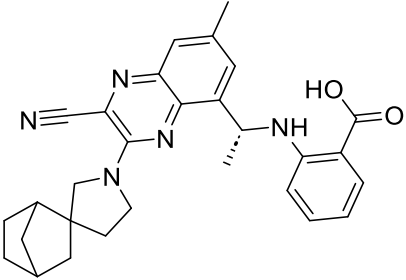
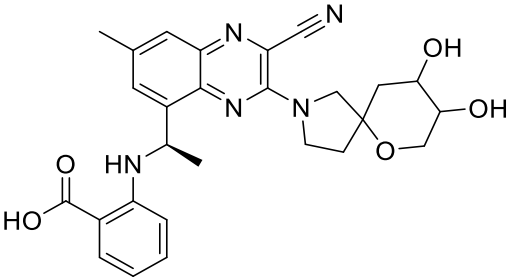
352	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
353	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-benzoilpiperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
354	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(ciclopentanocarbonil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
355	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
356	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-acetilpiperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

357	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
358	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
359	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
360	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
361	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

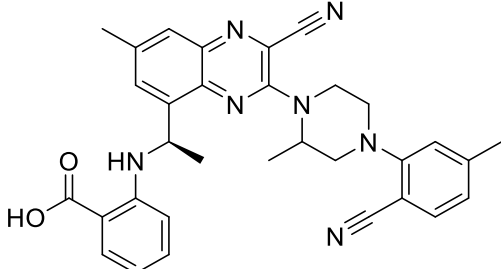
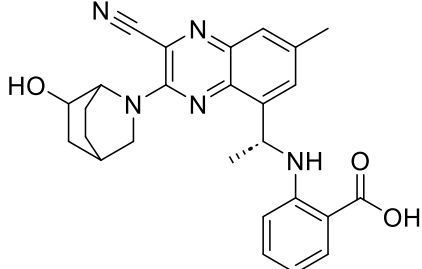
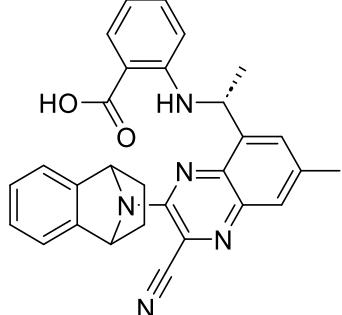
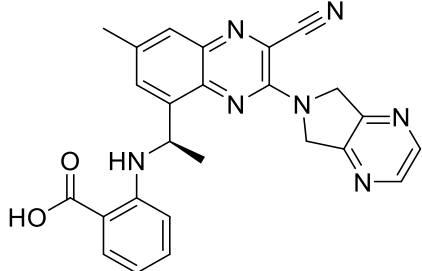
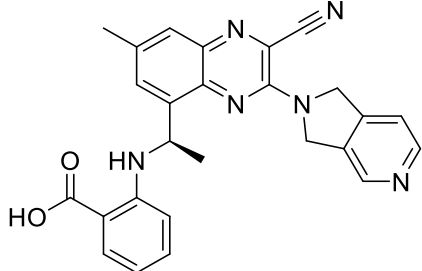
362	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
363	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
364	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
365	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-([1,4'-bipiperidina]-1'-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
366	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

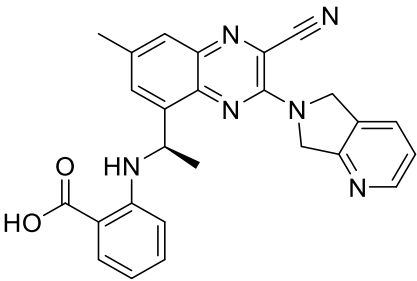
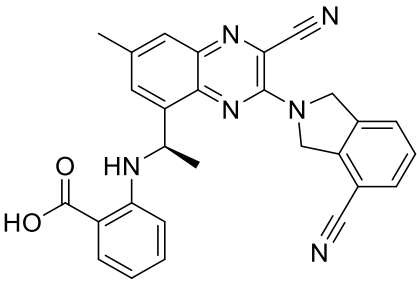
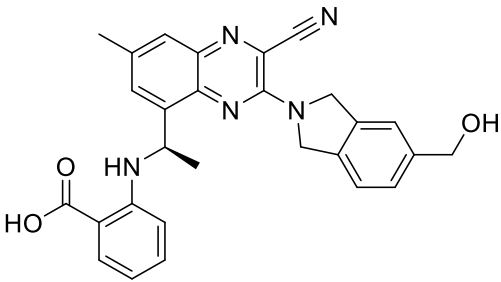
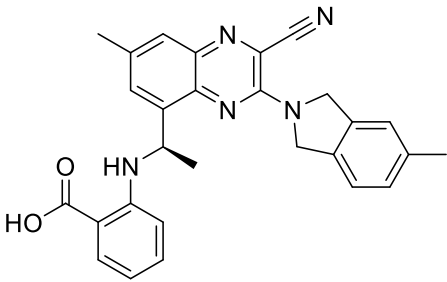
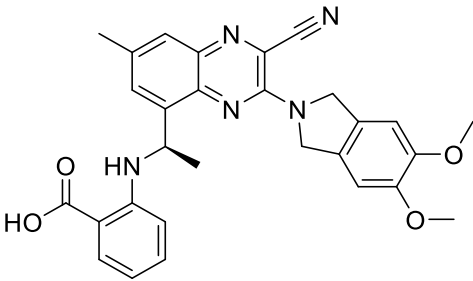
367	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-ciclopentatilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
368	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-ciclobutilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
369	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-cianopiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
370	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
371	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

372	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
373	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
374	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-2-il)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
375	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-4-il)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
376	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-fenilpirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

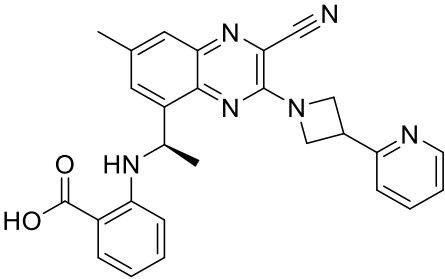
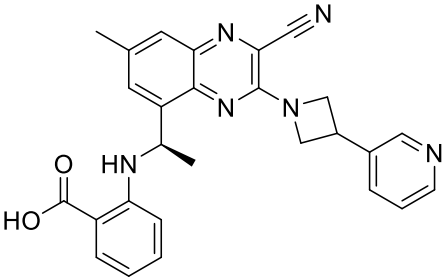
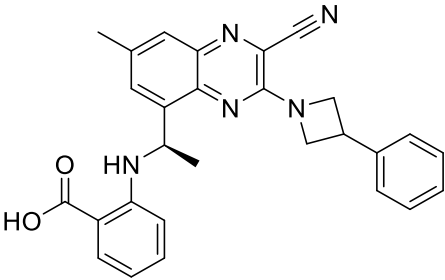
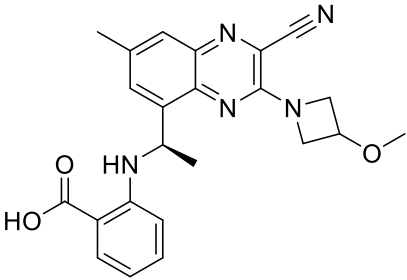
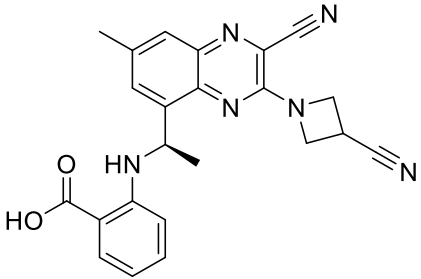
377	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
378	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
379	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
380	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,3'-pirrolidina]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
381	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8,9-dihidroxi-6-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

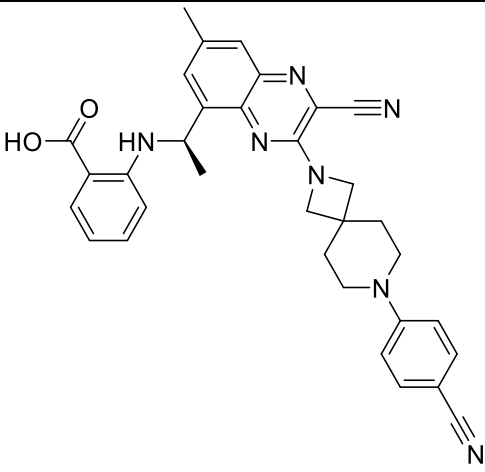
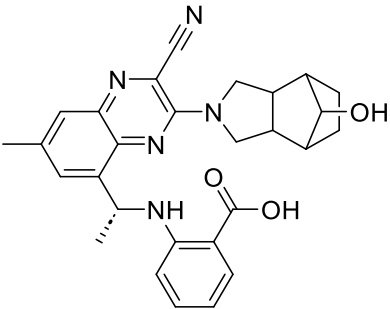
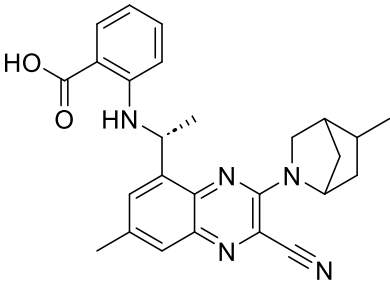
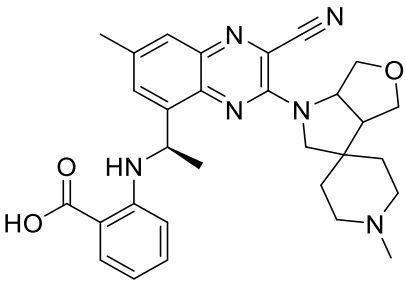
382	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)-3-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
383	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
384	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(3-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
385	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
386	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

387	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
388	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
389	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epiminonaftaleno-9-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
390	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]pirazina-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
391	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(1,3-dihidro-2H-pirroló[3,4-c]piridina-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

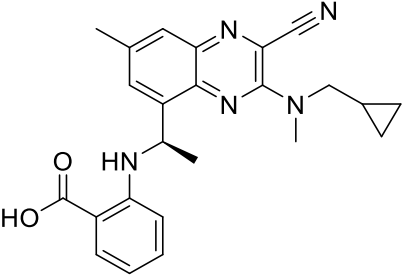
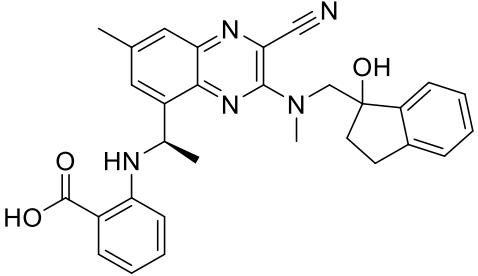
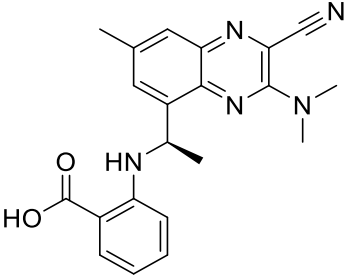
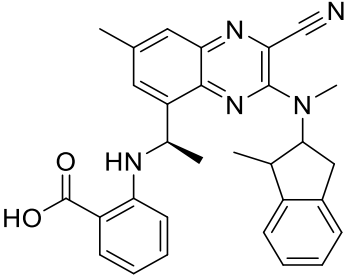
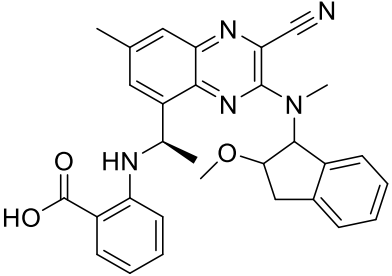
392	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]piridina-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
393	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-cianoisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
394	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5-(hidroximetil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
395	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metilisoindolin-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
396	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,6-dimetoxiisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

397	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(tetrahydro-1H,3H-espiro[pirrolo[2,1-c][1,4]oxazina-4,5'-[1,3]oxazinano]-3'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
398	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(decahidro-2H-cicloocta[c]pirrol-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
399	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(8-azatriciclo[4,3,0,02,5]nonano-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
400	Ácido (R)-2-((1-(3-(1H,3H,4H-3a,6a-(metanooximetano)furo[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
401	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxi-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

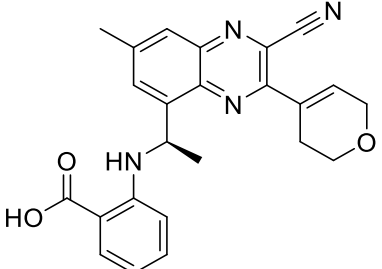
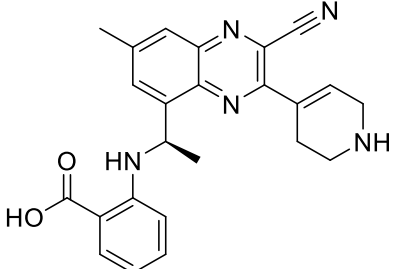
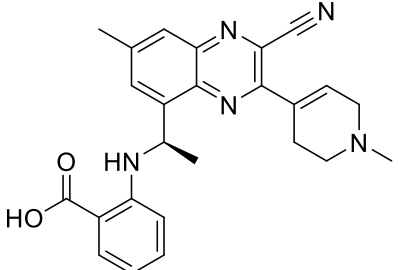
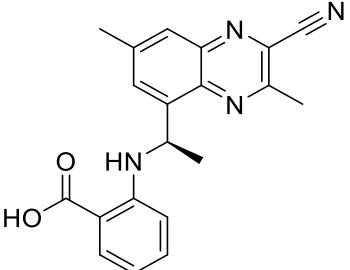
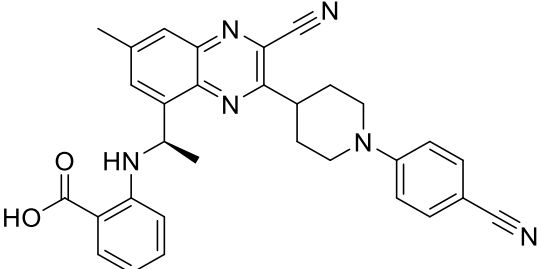
402	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-2-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
403	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-3-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
404	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-fenilazetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
405	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
406	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-cianoazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

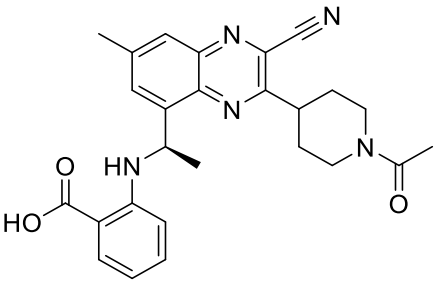
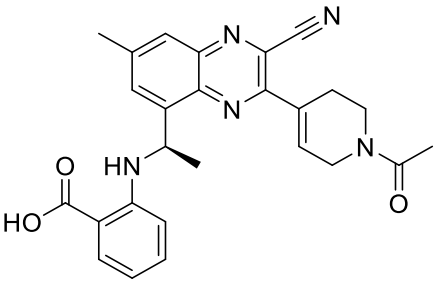
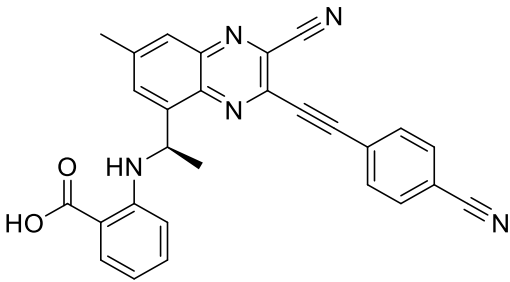
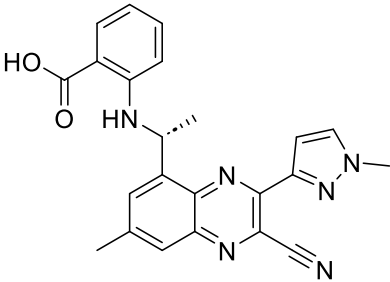
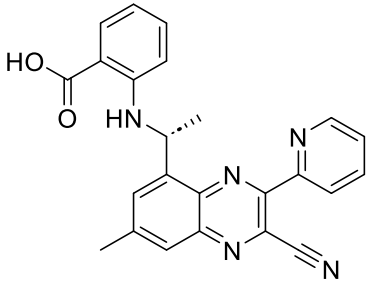
407	Ácido (R)-2-(((1-(2-ciano-3-(7-(4-cianofenil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
408	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxiocetahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
409	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metil-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
410	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1'-metiltetrahidrospiro[furo[3,4-b]pirrol-3,4'-piperidina]-1(2H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

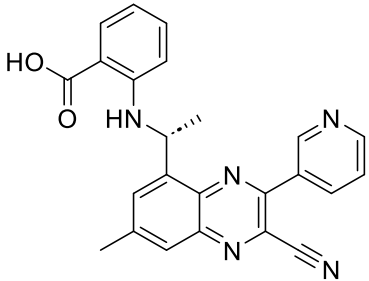
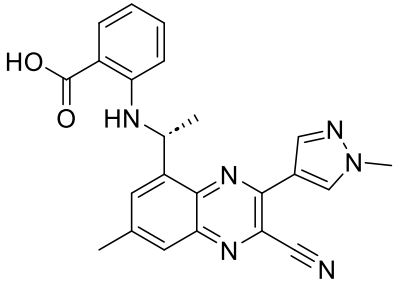
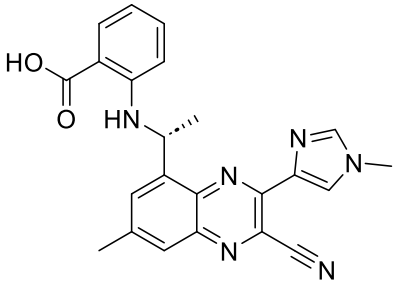
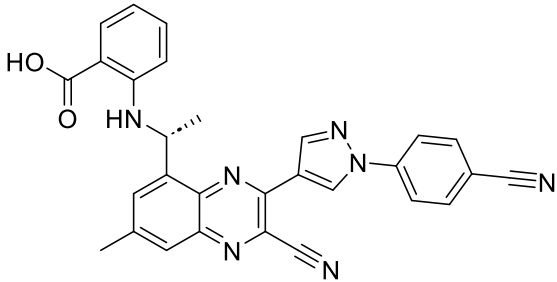
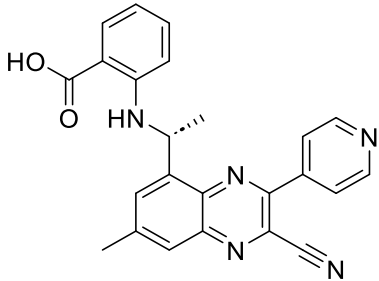
411	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-(hidroximetil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
412	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxiocetahidro-1H-indol-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
413	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metiloctahidro-2H-isoindol-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
414	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(metil((5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina-3-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
415	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-A]piridina-7-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

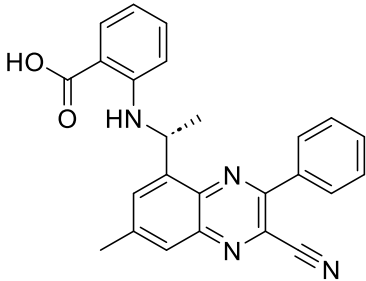
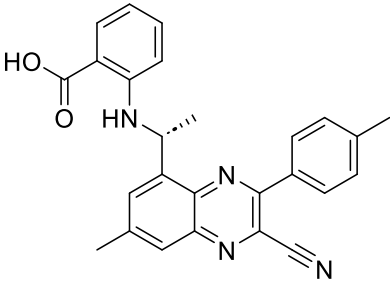
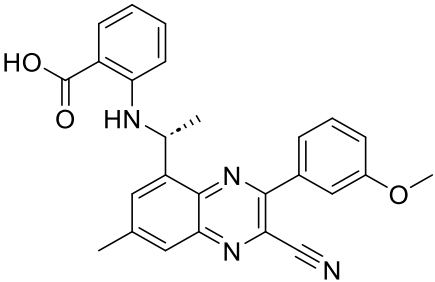
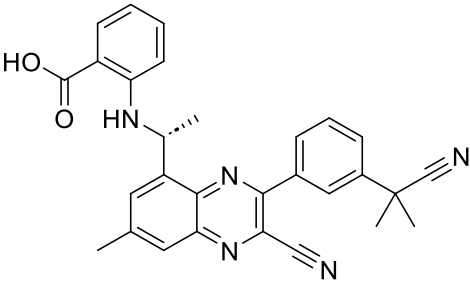
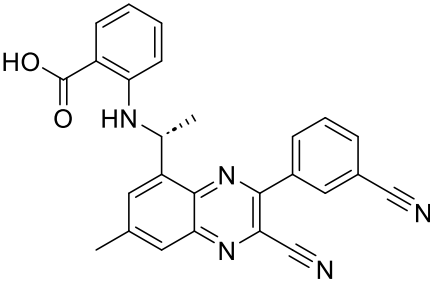
416	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
417	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((1-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
418	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(dimetilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
419	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil(1-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
420	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

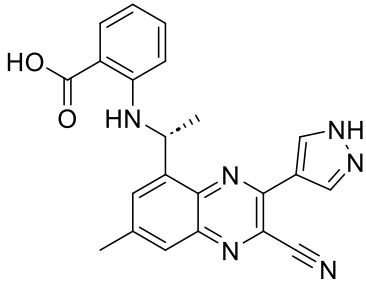
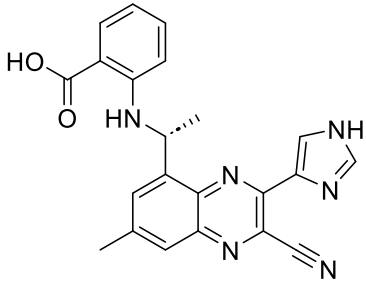
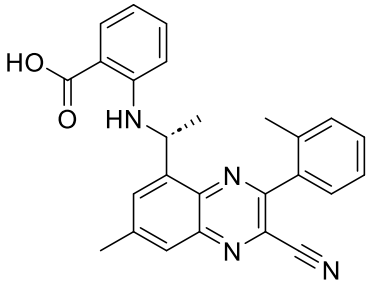
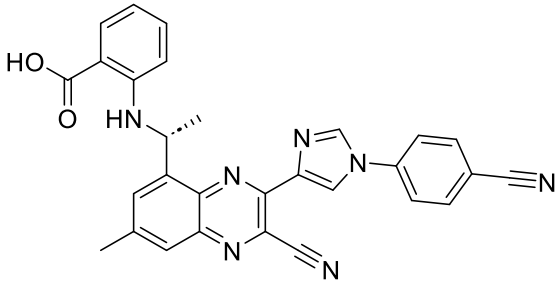
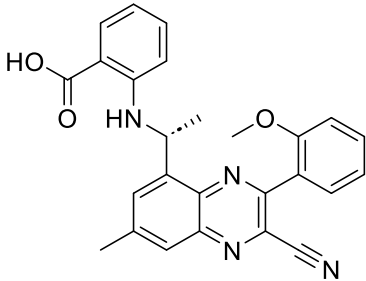
421	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(4-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
422	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(4-cianofenil)-3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
423	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
424	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
425	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

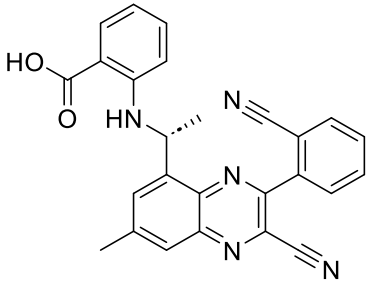
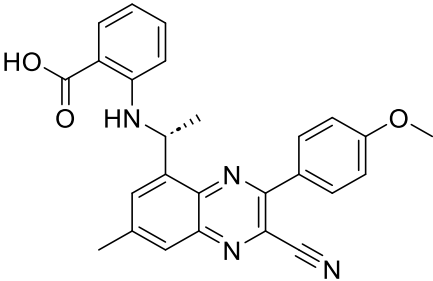
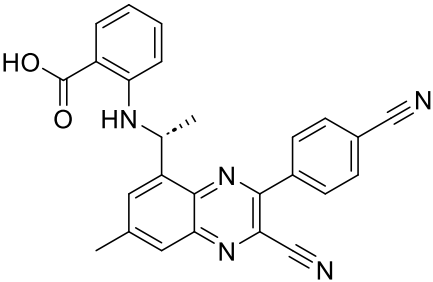
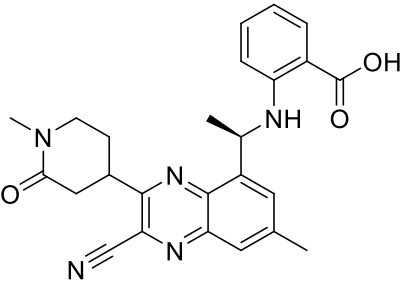
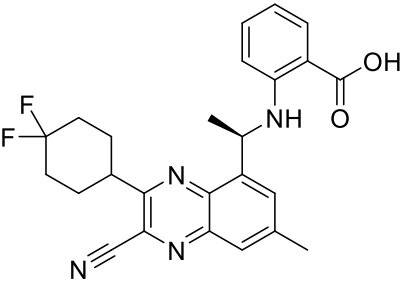
426	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
427	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
428	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
429	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
430	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

431	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
432	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
433	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-((4-cianofenil)etinil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
434	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
435	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

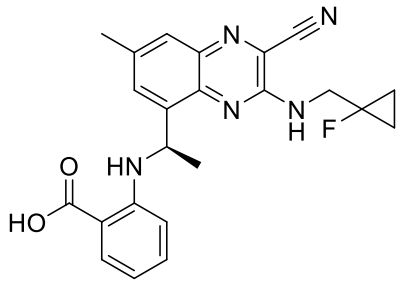
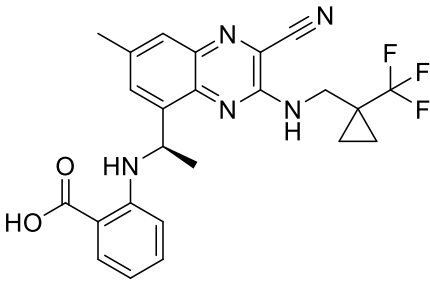
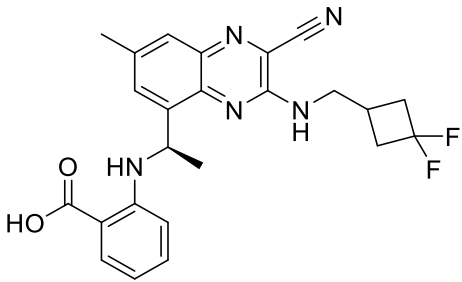
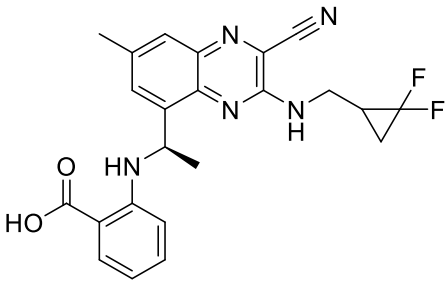
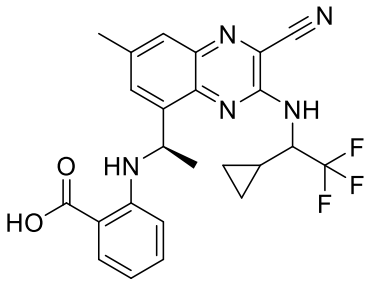
436	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
437	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
438	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
439	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
440	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

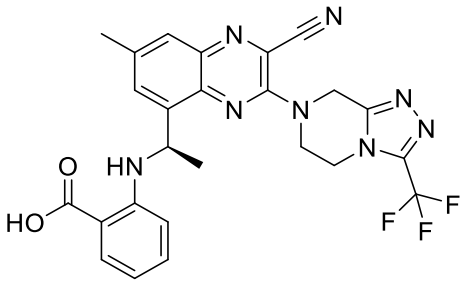
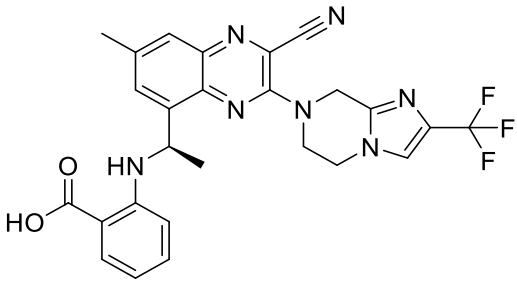
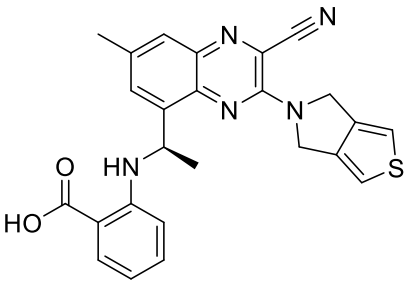
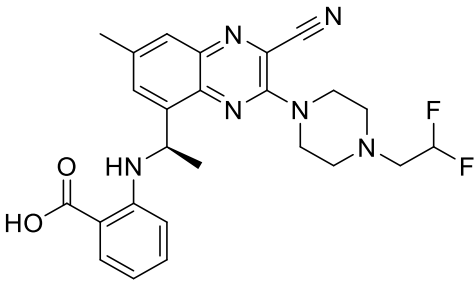
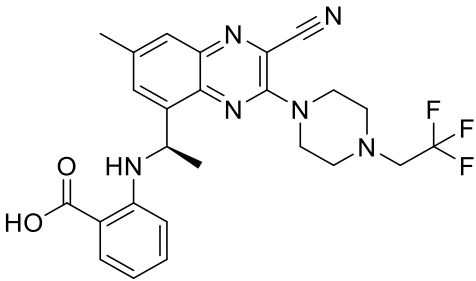
441	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-fenilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
442	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(p-tolil)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
443	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
444	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
445	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

446	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
447	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1H-imidazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
448	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(o-tolil)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
449	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
450	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(2-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

451	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(2-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
452	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
453	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
454	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
455	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluorociclohexil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

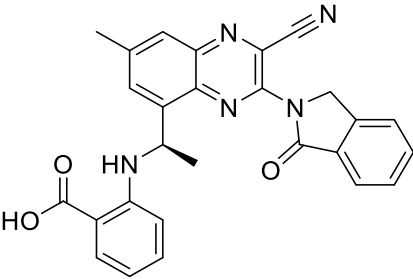
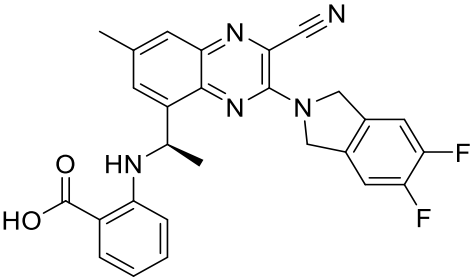
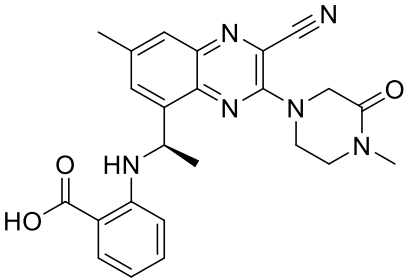
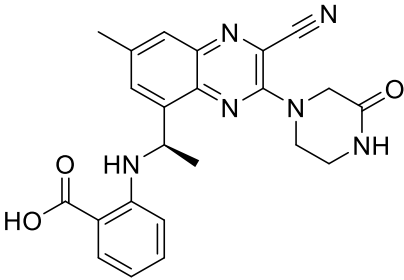
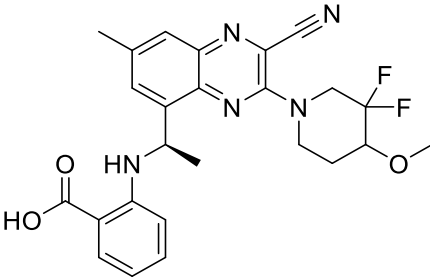
456	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
457	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-fluorofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
458	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-clorofenil)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
459	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((tetrahidrofurano-3-il)tio)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
460	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

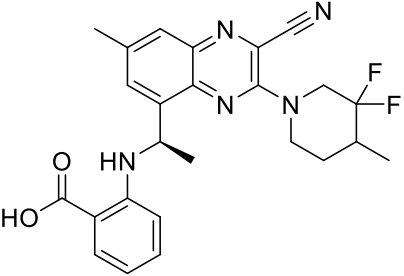
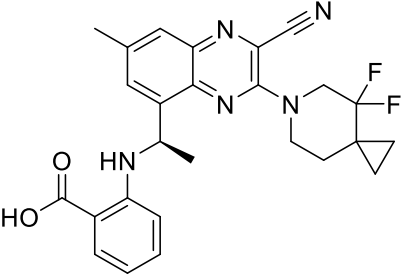
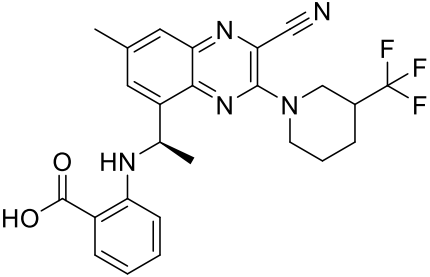
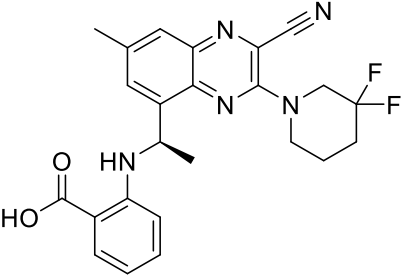
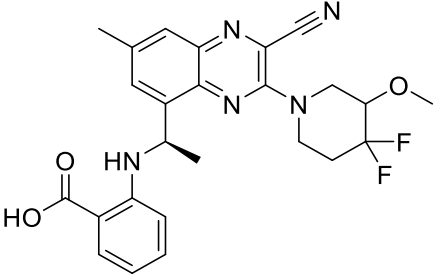
461	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
462	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(((1-(trifluorometil)ciclopropil)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
463	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
464	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((2,2-difluorociclopropil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
465	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

466	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
467	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-(trifluorometilo)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazina-7(8H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
468	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4H-tieno[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
469	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
470	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

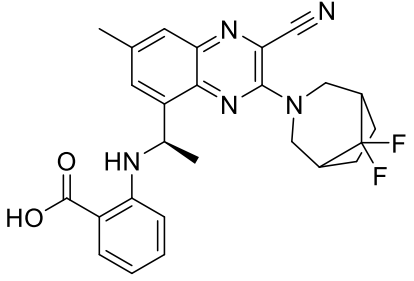
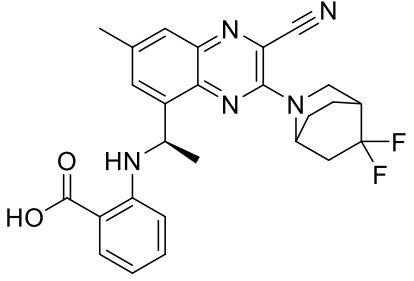
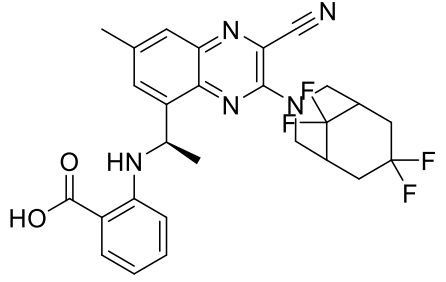
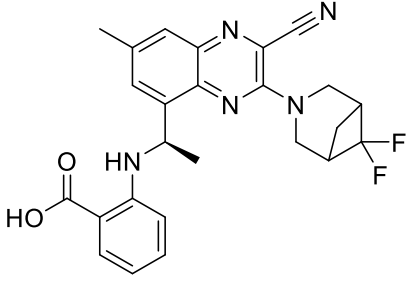
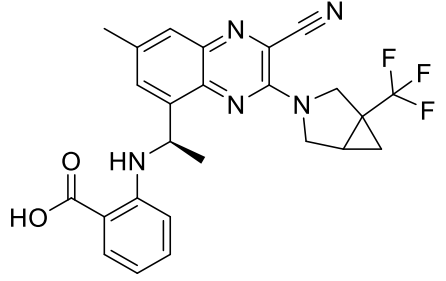
471	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3,5]nonano-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
472	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-(fluorometil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
473	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-(2-fluoroetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
474	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
475	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(2,2-difluoro-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

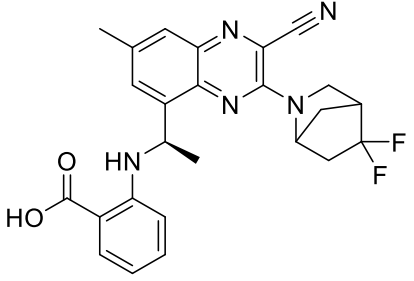
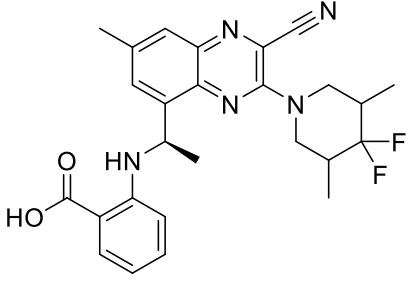
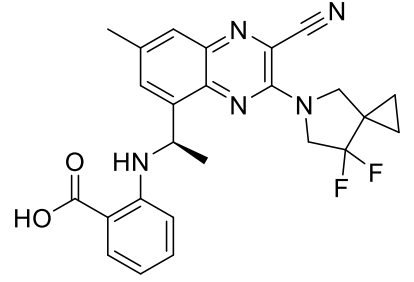
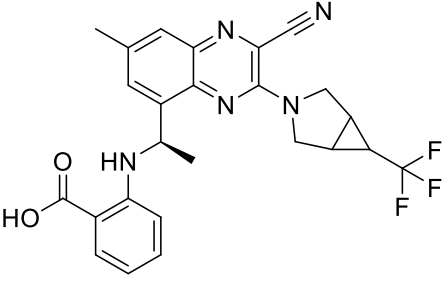
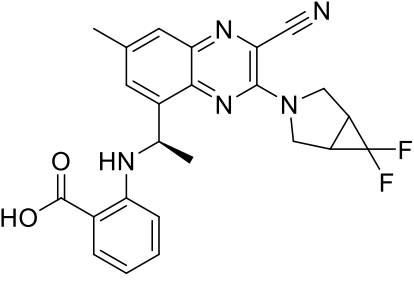
476	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
477	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-(trifluorometil)morfolino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
478	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-(fluorometil)azetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
479	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(5-(2,2-difluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
480	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-fluoroisindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

481	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
482	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,6-difluoroisindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
483	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-3-oxopiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
484	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-oxopiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
485	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

486	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
487	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
488	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
489	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
490	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

491	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3,4,4-trifluoropiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
492	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metoxipirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
493	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
494	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
495	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-1-(hidroximetilo)-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

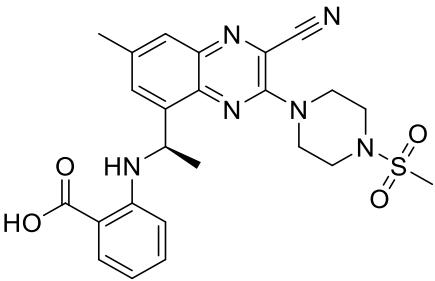
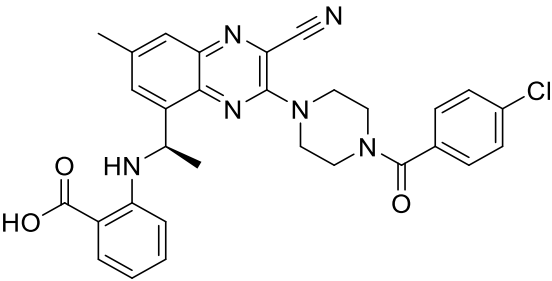
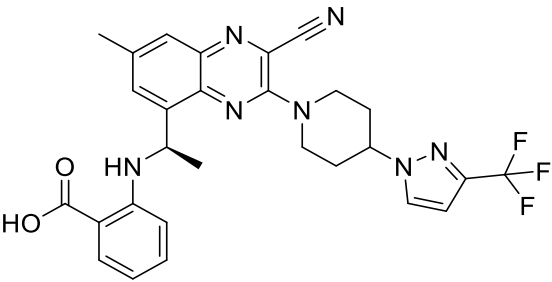
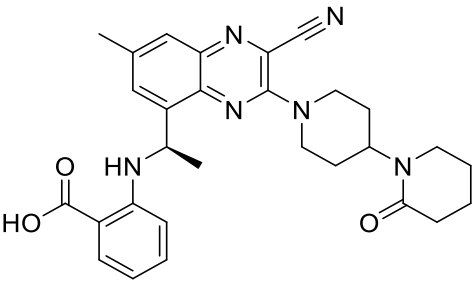
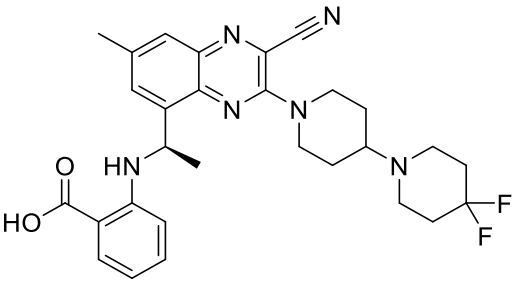
496	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8,8-difluoro-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
497	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
498	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(7,7,9,9-tetrafluoro-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
499	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
500	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-(trifluorometilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

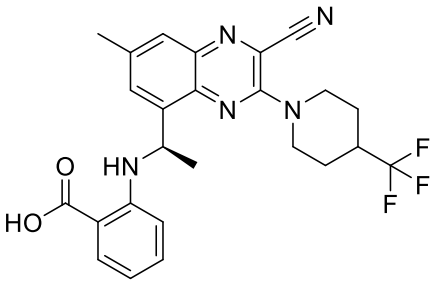
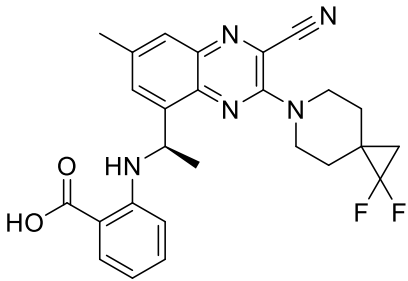
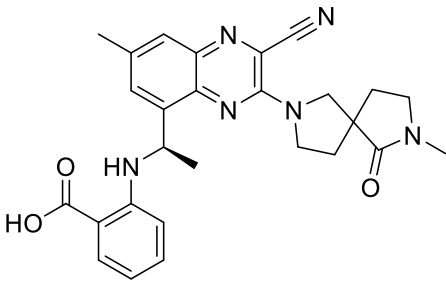
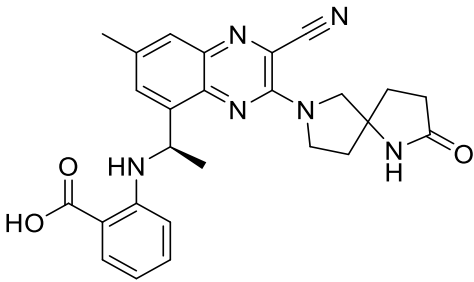
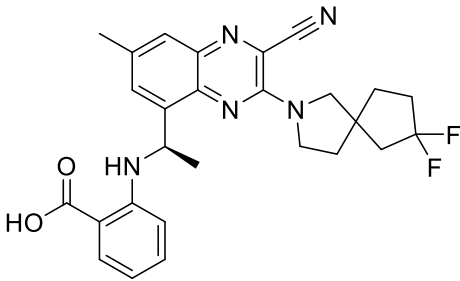
501	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
502	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
503	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(7,7-difluoro-5-azaespiro[2,4]heptán-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
504	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(6-(trifluorometilo)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
505	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

506	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(6,7-dihidrotiazolo[4,5- <i>c</i>]piridina-5(4H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
507	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5- <i>c</i>]piridina-5(4H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
508	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1,1-dioxidotiomorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
509	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
510	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-(trifluorometil)piridina-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

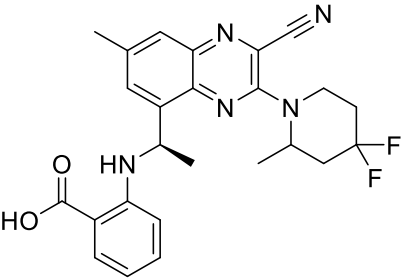
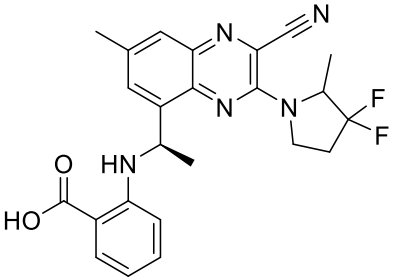
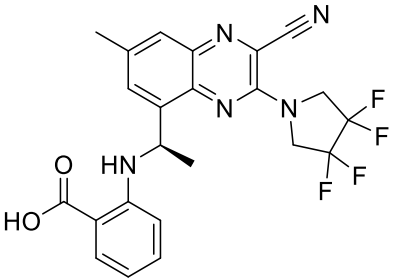
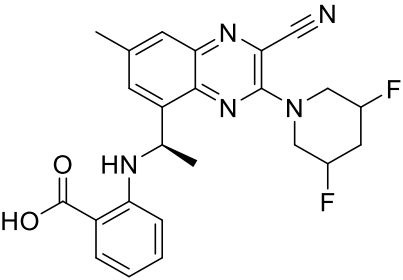
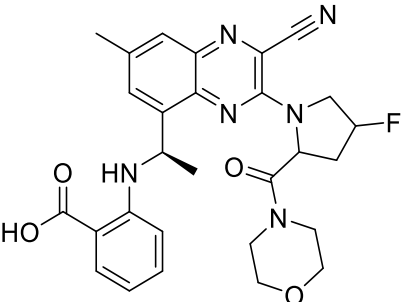
511	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-(trifluorometilo)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
512	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-metiltiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
513	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)ácido benzoico	
514	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
515	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

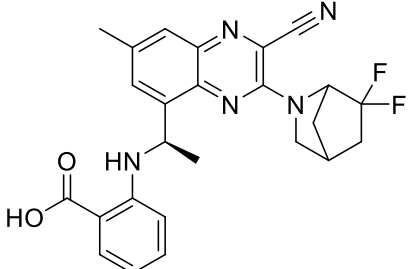
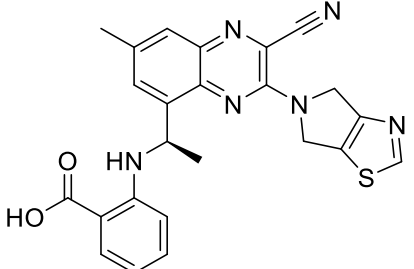
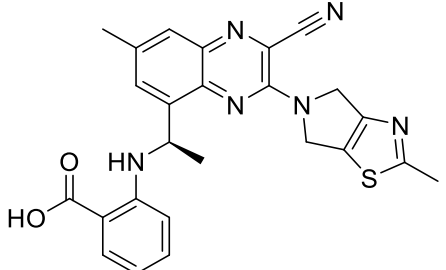
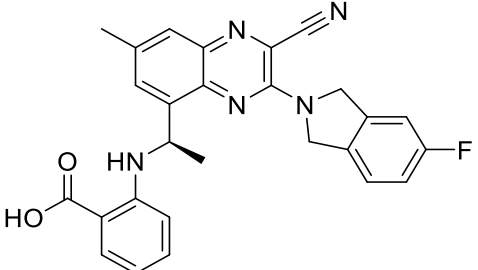
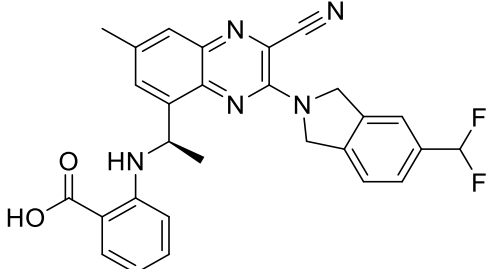
516	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
517	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
518	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
519	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-(N-metilsulfamoil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
520	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

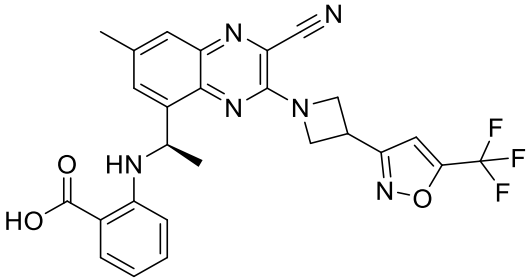
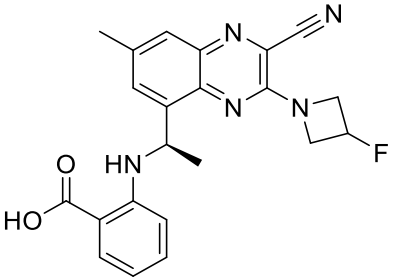
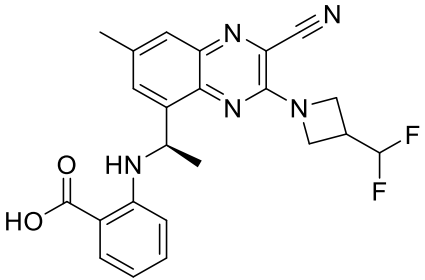
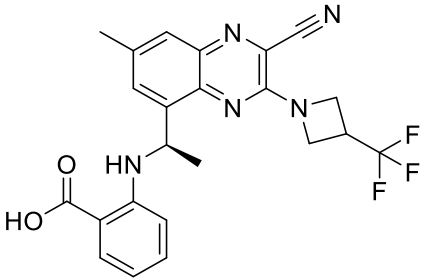
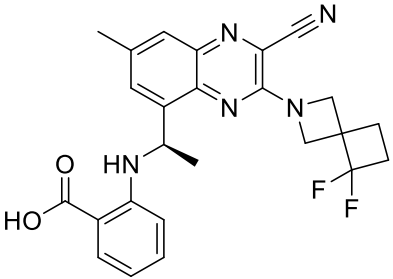
521	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(metilsulfonyl)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
522	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(4-(4-clorobenzoil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
523	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
524	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
525	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

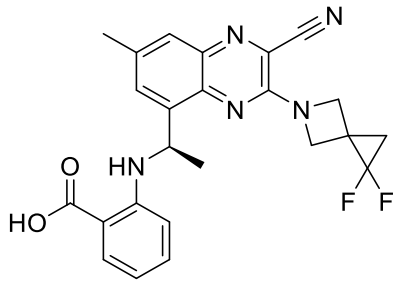
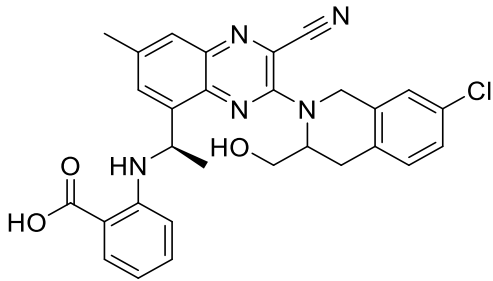
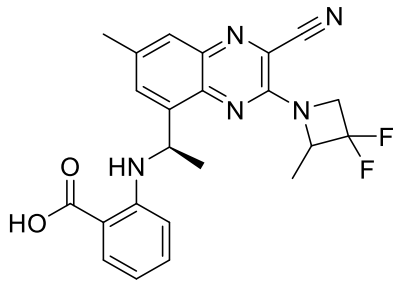
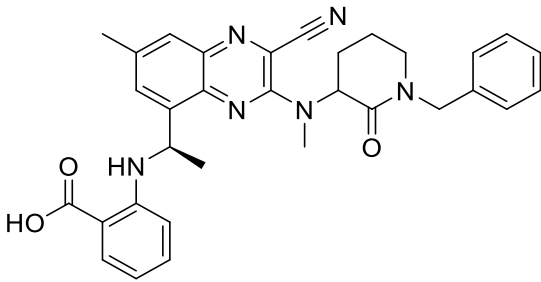
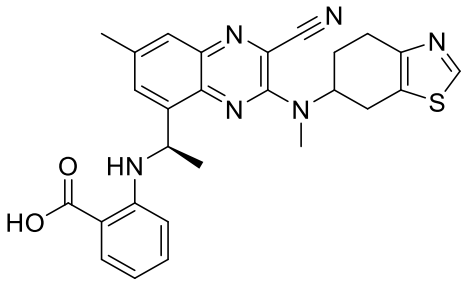
526	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
527	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
528	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(7-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
529	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
530	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(7,7-difluoro-2-azaespiro[4,4]nonano-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

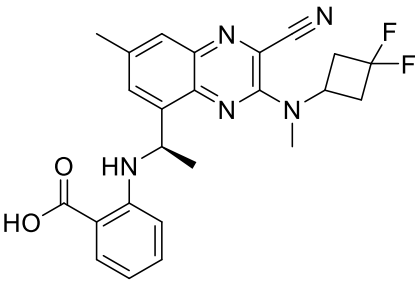
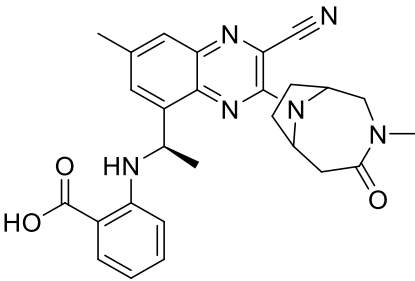
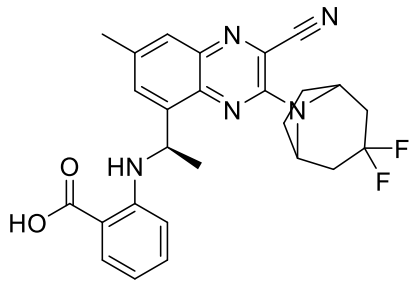
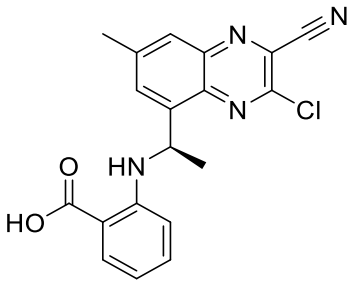
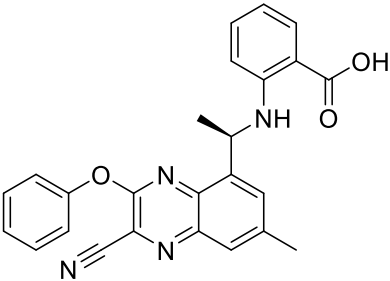
531	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
532	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
533	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-(trifluorometil)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
534	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
535	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

536	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
537	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-2-metilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
538	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
539	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,5-difluoropiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
540	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-fluoro-2-(morfolina-4-carbonil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

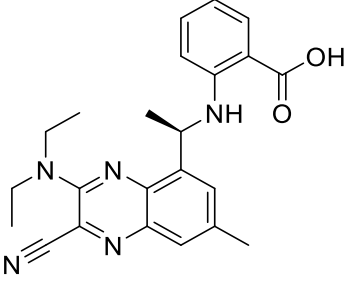
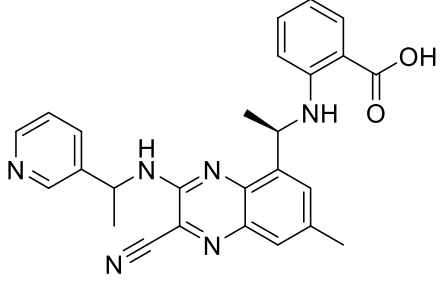
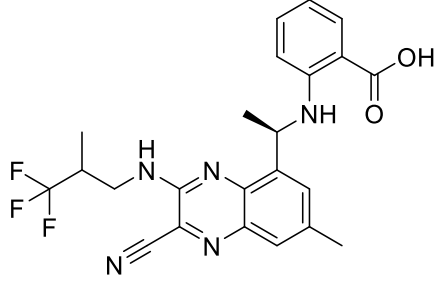
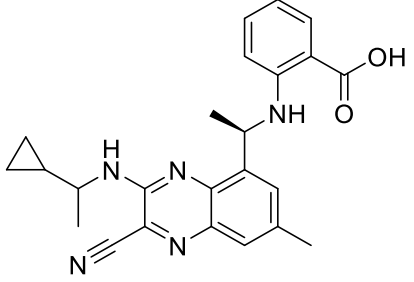
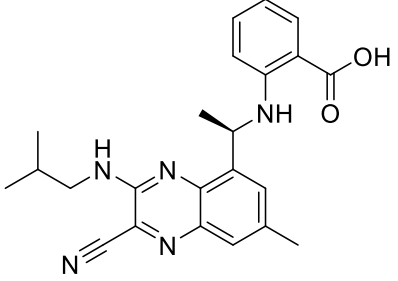
541	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
542	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
543	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
544	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(5-fluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
545	Ácido (R)-2-((1-(2-ciano-3-(5-(difluorometil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

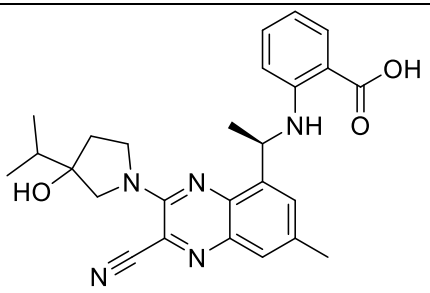
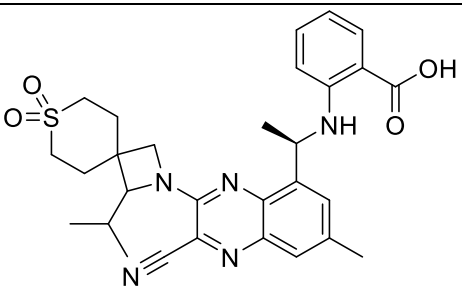
546	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
547	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
548	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-(difluorometil)azetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
549	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
550	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

551	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-5-azaespiro[2,3]hexan-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
552	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(3-(7-cloro-3-(hidroximetilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i>)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
553	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-2-metilazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
554	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(3-((1-bencil-2-oxopiperidin-3-il)(metil)amino)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
555	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-6-il)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

556	Ácido (<i>R</i>)-2-(((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutilo)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
557	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonano-9-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
558	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
559	Ácido (<i>R</i>)-2-(((1-(3-cloro-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
560	Ácido (<i>R</i>)-2-(((1-(2-ciano-7-metil-3-fenoxiquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

561	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(3-cianofenoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
562	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(3-(benciloxi)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
563	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((tetrahydrofurano-3-il)oxi)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
564	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
565	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(4-(etoximetil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

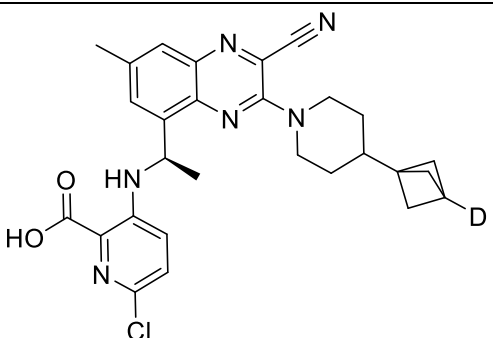
566	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(dietilamina)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
567	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1-(piridina-3-il)etil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
568	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-((3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
569	Ácido 2-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1-ciclopropiletil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
570	Ácido (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-3-(isobutilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

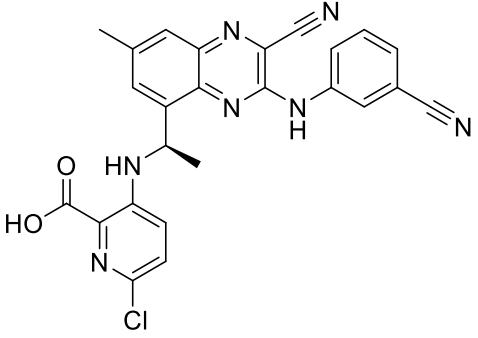
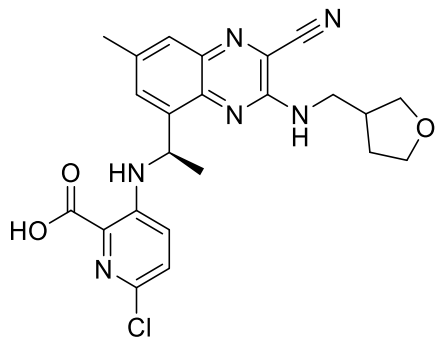
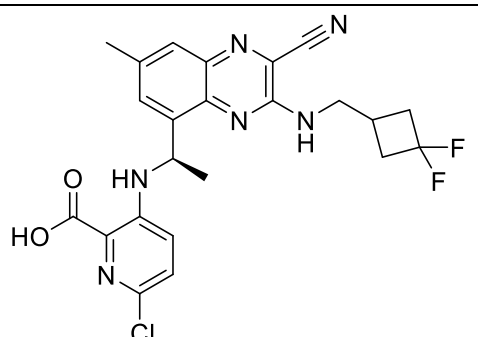
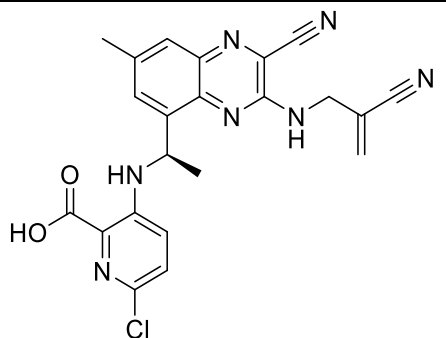
571	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-3-isopropilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	
572	Ácido 2-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-isopropil-7,7-dioxido-7-tia-2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)benzoico	

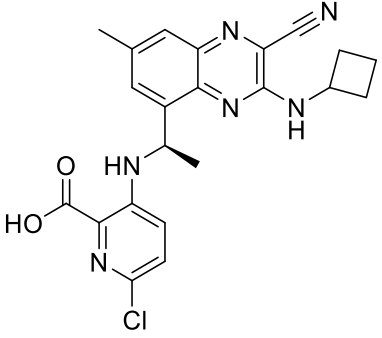
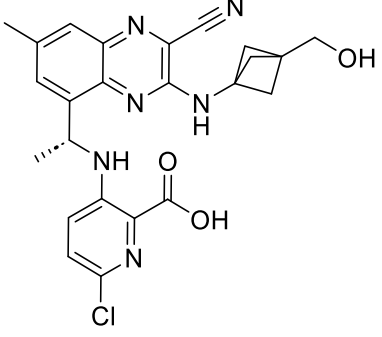
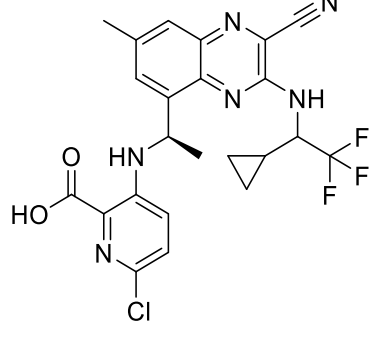
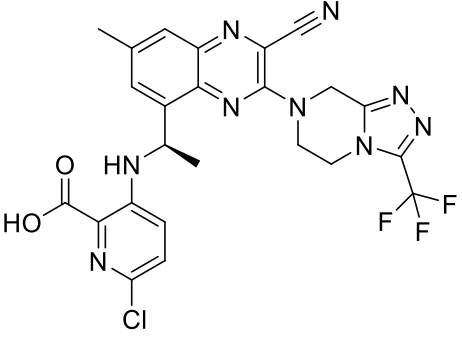
[00446] Ejemplos 573-846

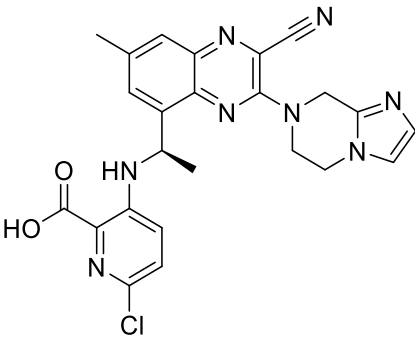
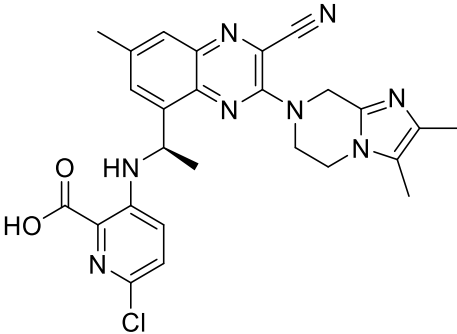
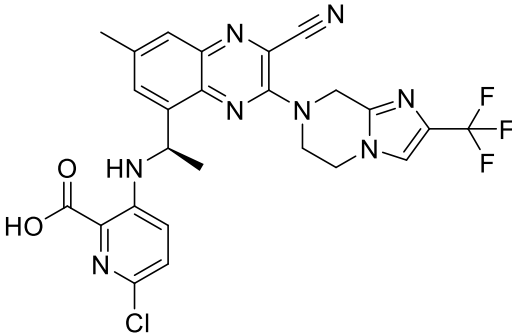
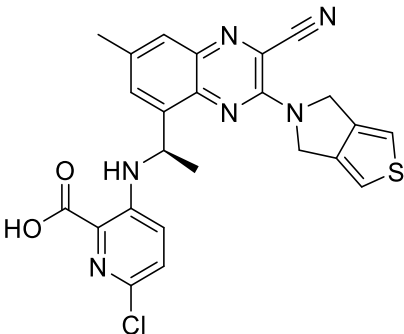
[00447] Los compuestos de la Tabla 3 se preparan esencialmente de acuerdo con los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos anteriores.

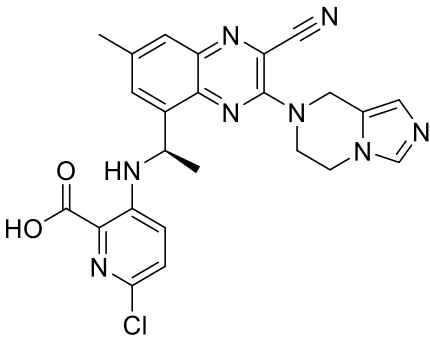
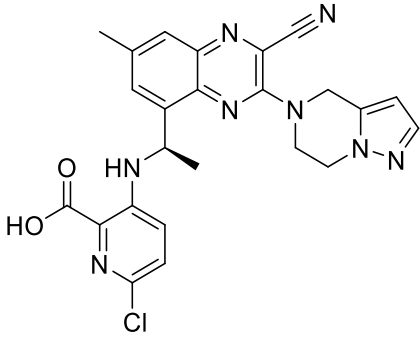
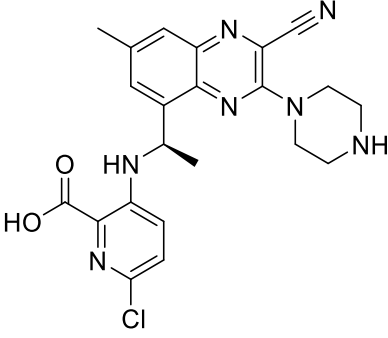
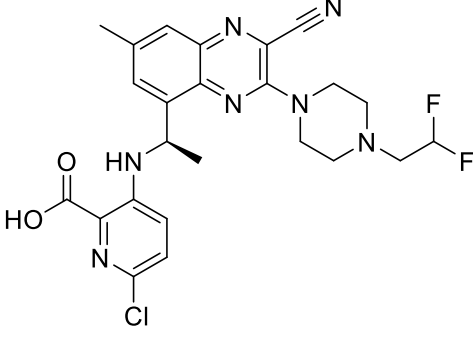
Tabla 3

Ejemplo nro.	Nombre	Estructura
573	Ácido (R)-3-((1-(3-(4-(biciclo[1,1,1]pentano-1-il-3-d)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

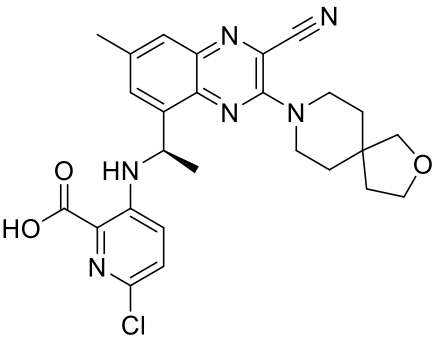
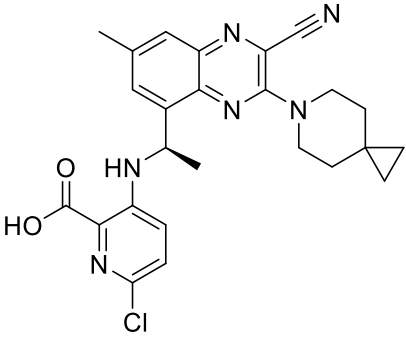
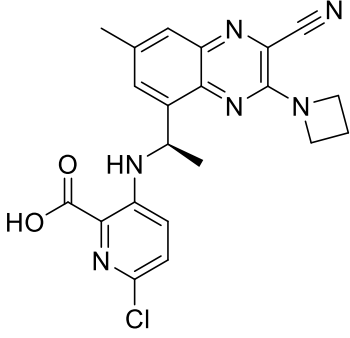
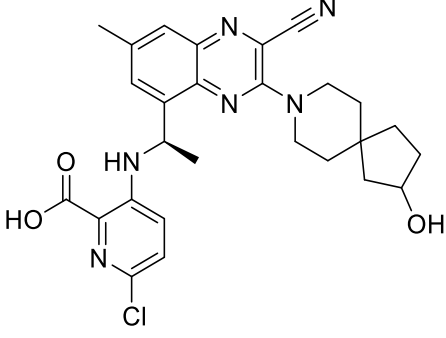
574	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3-cianofenil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
575	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(((tetrahidrofurano-3-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
576	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
577	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((2-cianoalil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

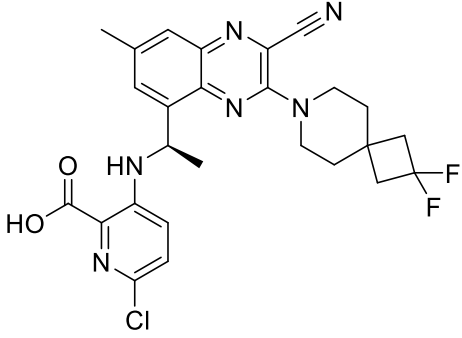
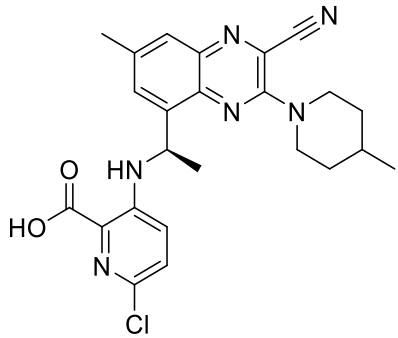
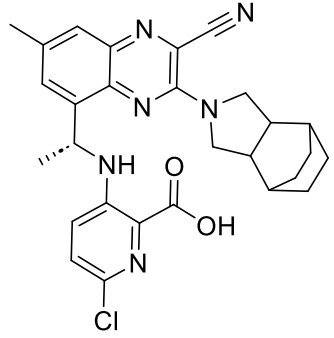
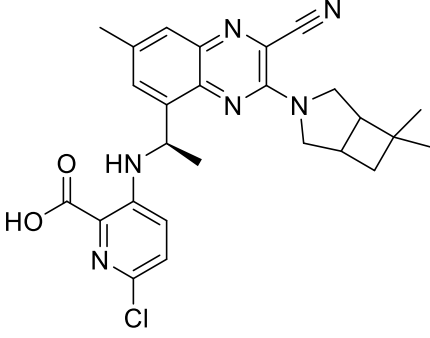
578	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(ciclobutilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
579	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
580	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-((1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
581	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(trifluorometilo)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

582	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
583	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2,3-dimetilo-5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
584	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-(trifluorometilo)-5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazina-7(8H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
585	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4H-tieno[3,4- <i>c</i>]pirrol-5(6H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

586	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazina-7(8H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
587	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
588	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
589	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2,2-difluoroetil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

590	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
591	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
592	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(azepan-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
593	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

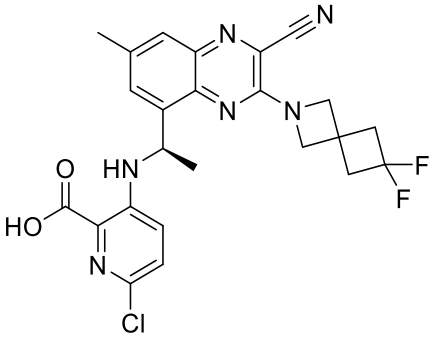
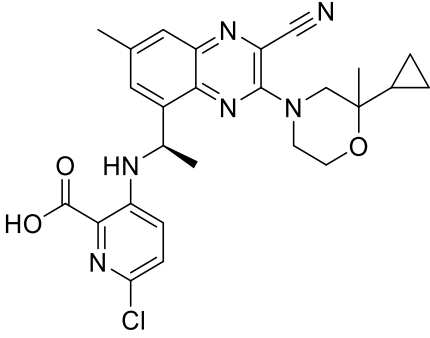
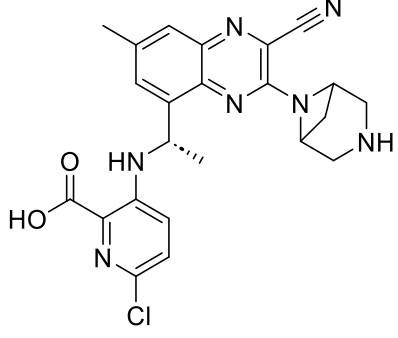
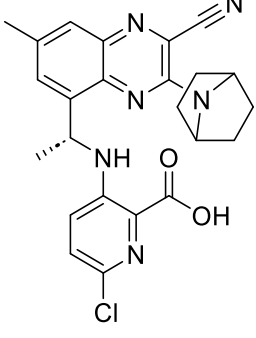
594	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
595	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
596	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(azetidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
597	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-hidroxi-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

598	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2,2-difluoro-7-azaespiro[3,5]nonano-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
599	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metilpiperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
600	Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(octahidro-2<i>H</i>-4,7-etanoisoindol-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
601	Ácido 6-cloro-3-(((1<i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(6,6-dimetilo-3-azabicyclo[3,2,0]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

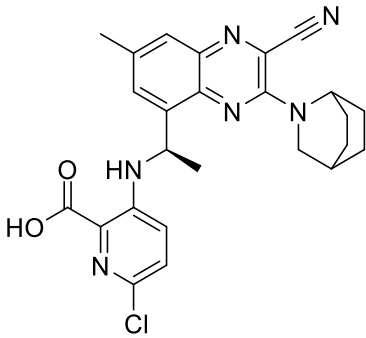
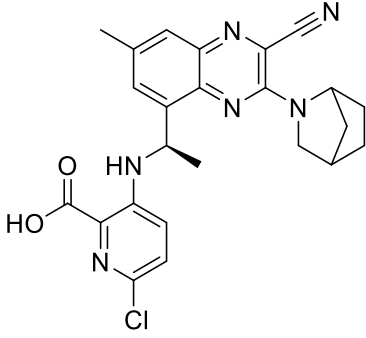
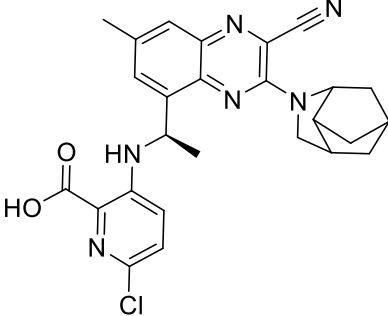
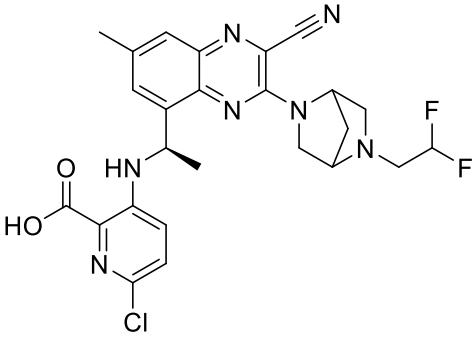
602	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
603	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2-azadispiro[3,1,36,14]decan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
604	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i>)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
605	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-(fluorometil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

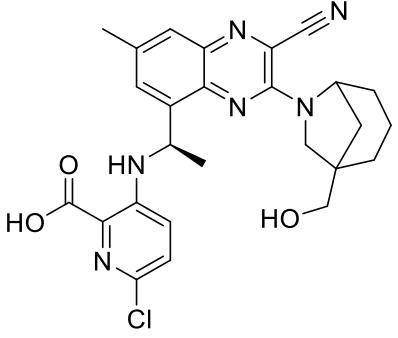
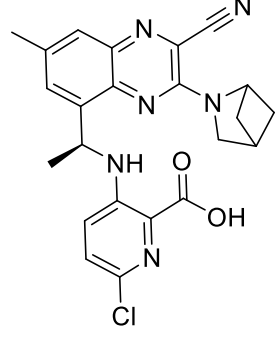
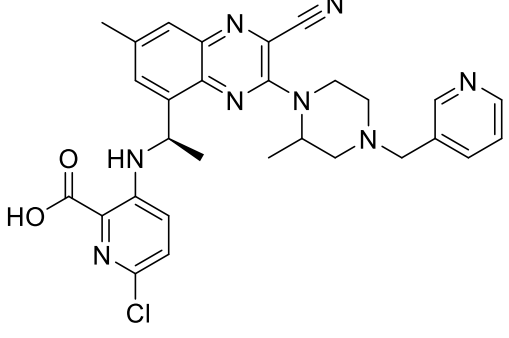
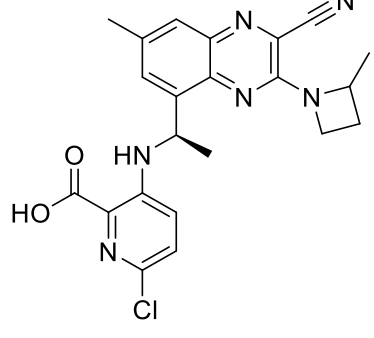
606	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-(2-fluoroetil)morfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
607	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
608	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
609	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropil-6-metilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

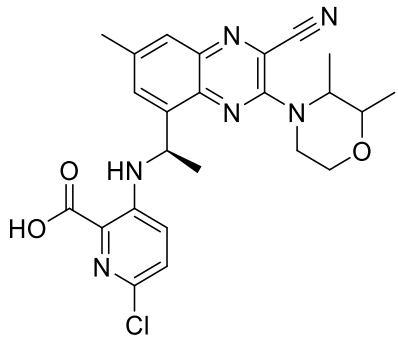
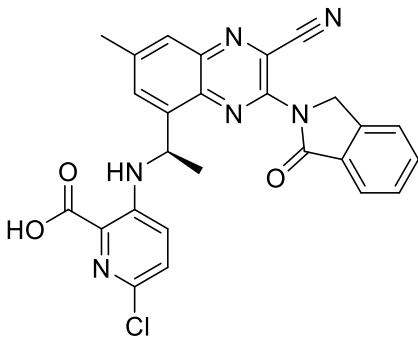
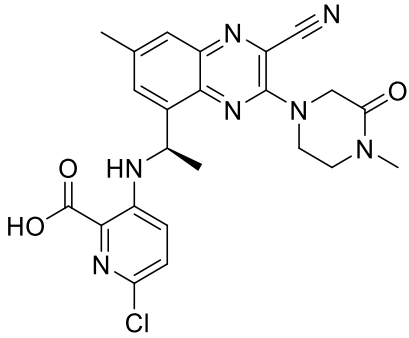
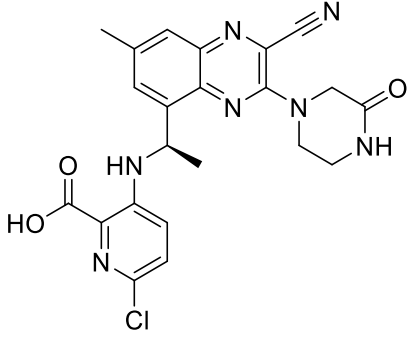
610	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
611	Ácido 3-(((1 <i>R</i>)-1-(3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
612	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6-(4-cianofenil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
613	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2,2-difluoro-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

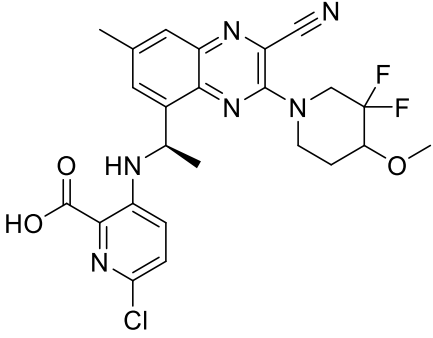
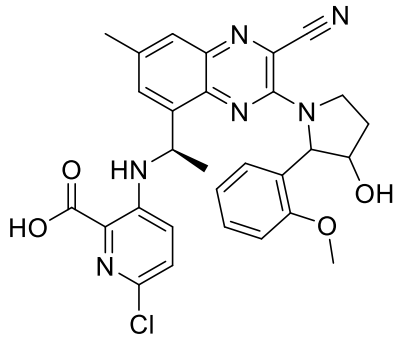
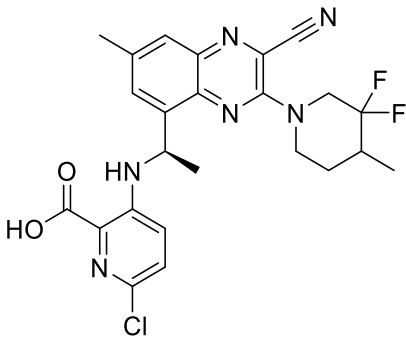
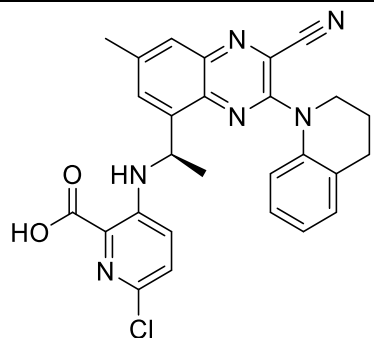
614	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,6-difluoro-2-azaespiro[3,3]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
615	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-ciclopropil-2-metilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
616	Ácido 3-(((1 <i>R</i>)-1-(3-(3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-6-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
617	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(7-azabicyclo[2,2,1]heptán-7-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

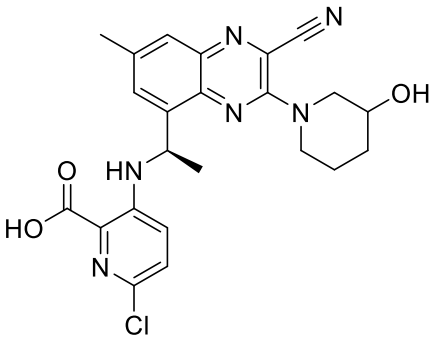
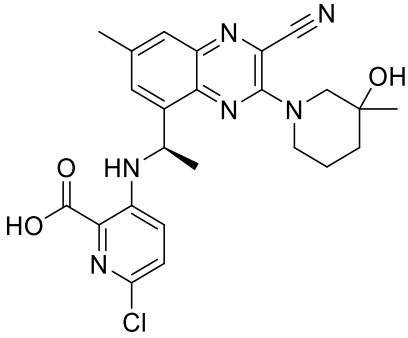
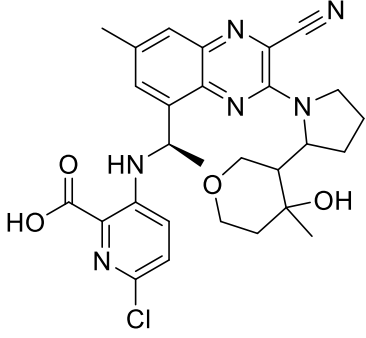
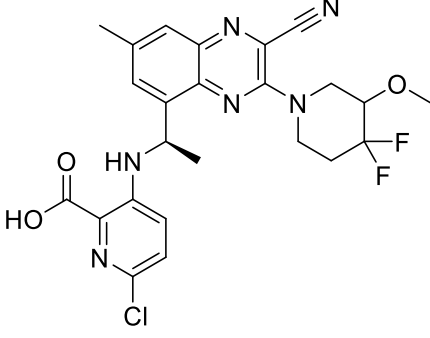
618	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(2-azaadamantan-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
619	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-(metoximetilo)-4-metil-2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
620	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(8-((dimetilamino)metil)-6-oxa-9-azaespiro[4,5]decan-9-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)ácido picolínico	
621	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(2-(fluorometil)azetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

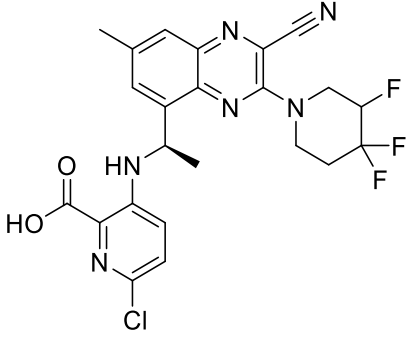
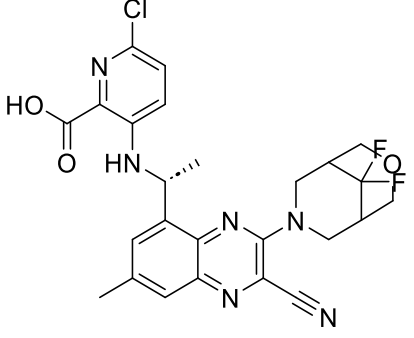
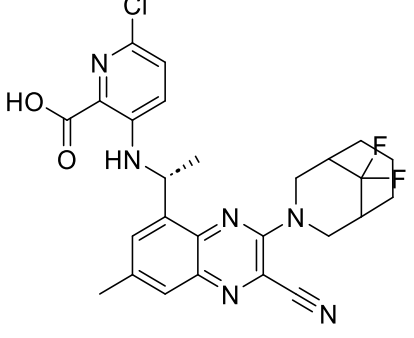
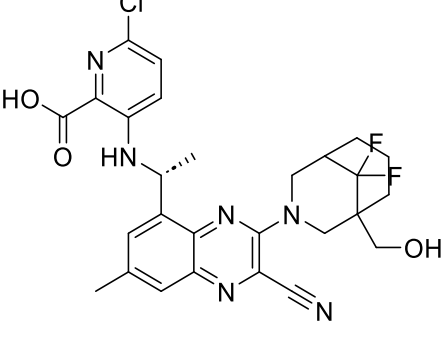
622	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
623	Ácido 3-(((1 <i>R</i>)-1-(3-(2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
624	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(hexahidro-3,5-metanociclopenta[b]pirrol-1(2 <i>H</i>)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
625	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(5-(2,2-difluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

626	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-(hidroximetilo)-6-azabicyclo[3,2,1]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
627	Ácido (R)-3-((1-(3-(2-azabicyclo[2,1,1]hexano-2-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
628	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4-(piridina-3-ilmetil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
629	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metilazetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

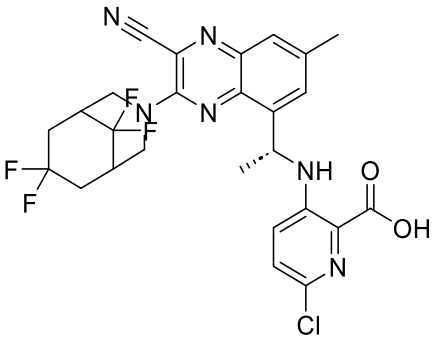
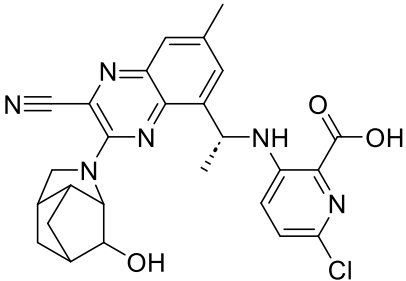
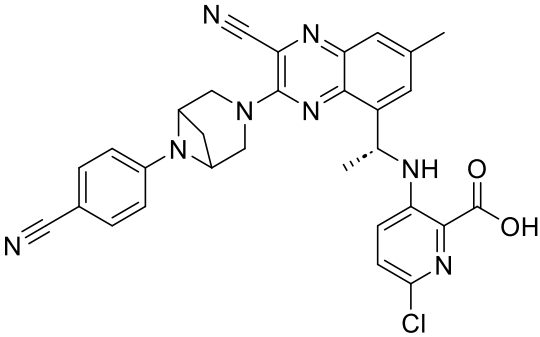
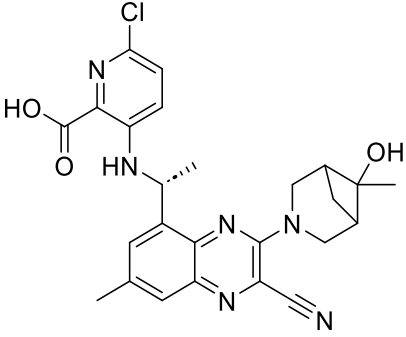
630	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2,3-dimetilmorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
631	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxoisindolin-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
632	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-metil-3-oxopiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
633	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-oxopiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

634	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
635	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-2-(2-metoxifenil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
636	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
637	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,4-dihidroquinolina-1(2H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

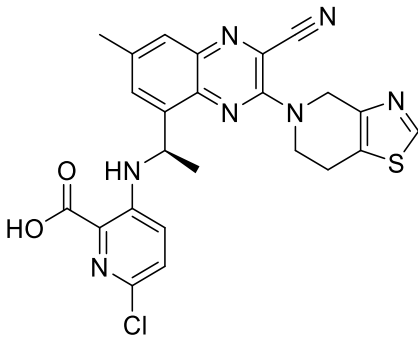
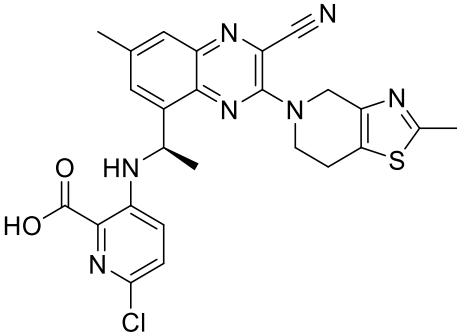
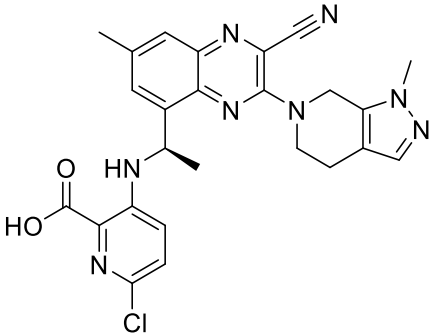
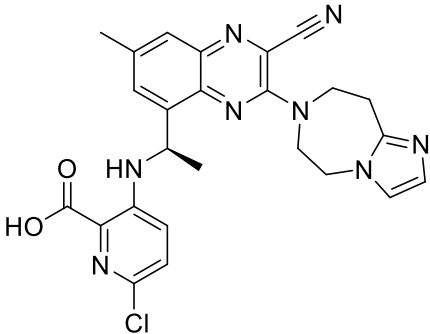
638	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
639	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
640	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(2-(4-hidroxi-4-metiltetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
641	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

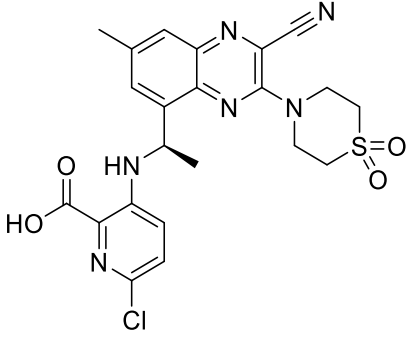
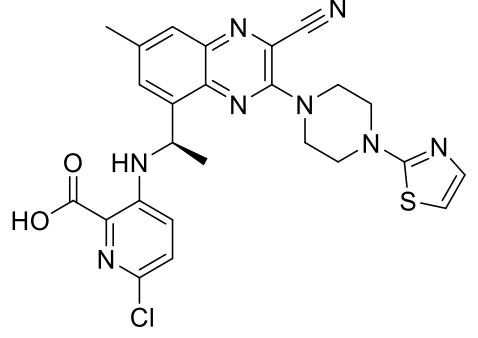
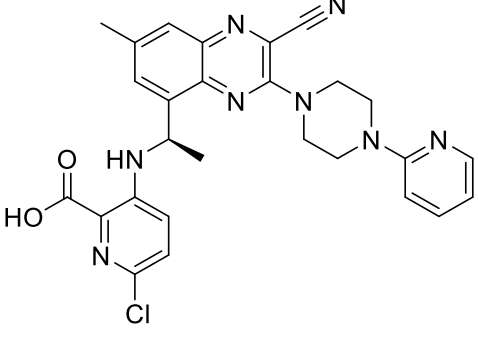
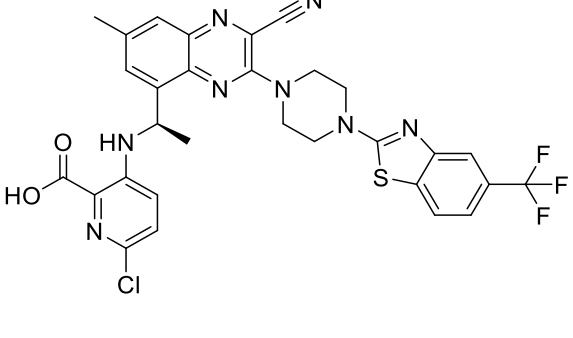
642	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3,4,4-trifluoropiperidin-1-il)etil)amino)picolínico	
643	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,1]nonano-7-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
644	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
645	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(9,9-difluoro-1-(hidroximetilo)-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

646	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxi-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
647	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8,8-difluoro-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
648	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
649	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5,5-difluoro-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

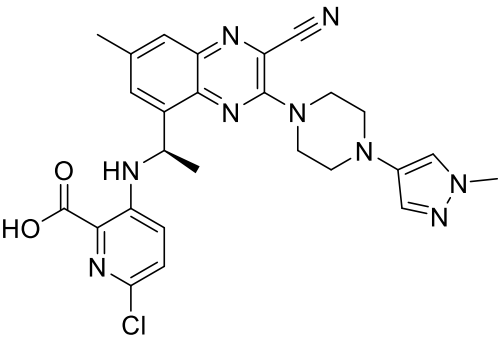
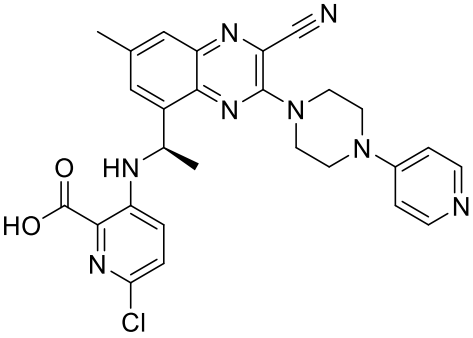
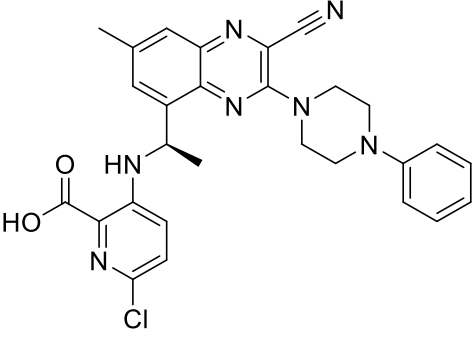
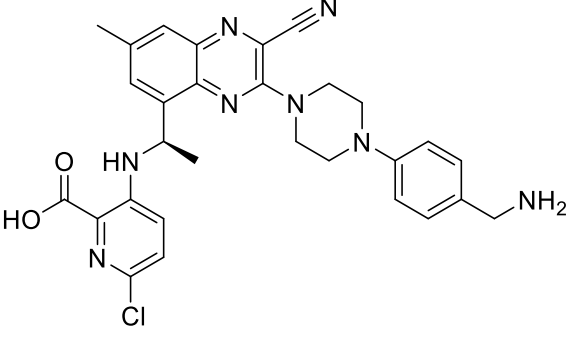
650	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(7,7,9,9-tetrafluoro-3-azabicyclo[3,3,1]nonano-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
651	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-hexahidro-3,5-metanociclopenta[b]pirrol-1(2H)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
652	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-(4-cianofenil)-3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
653	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-6-metil-3-azabicyclo[3,1,1]heptán-3-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

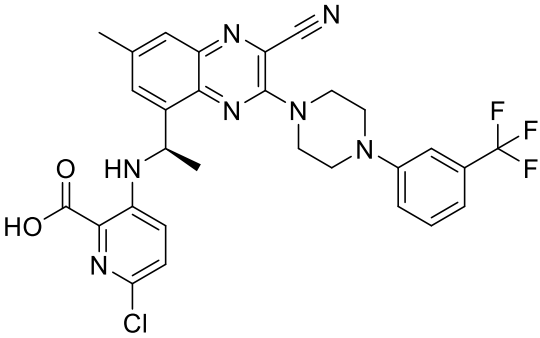
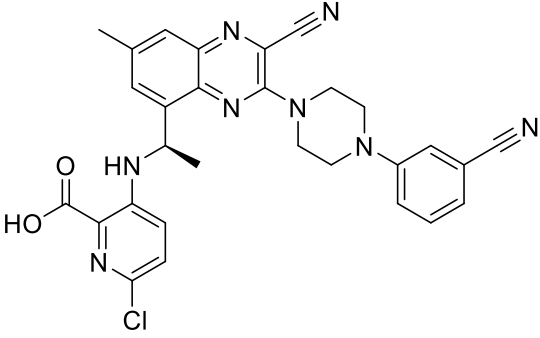
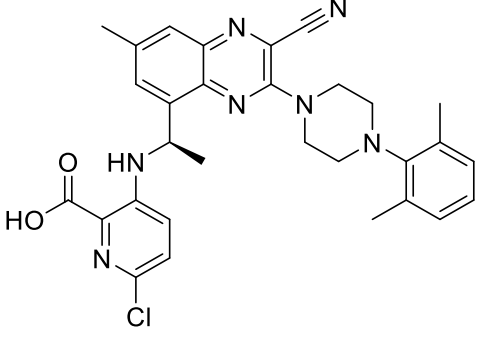
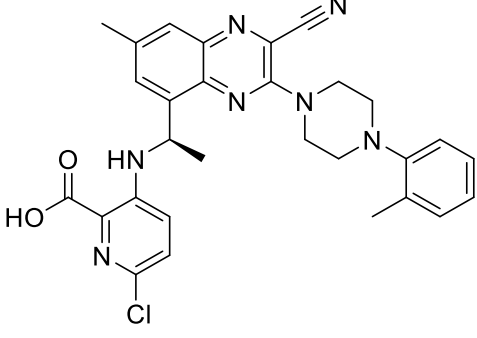
654	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(5-(4-cianofenil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
655	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(5-fenil-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
656	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-3,5-dimetilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
657	Ácido 3-(((1R)-1-(3-(7-(terc-butyl)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-4(5H)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

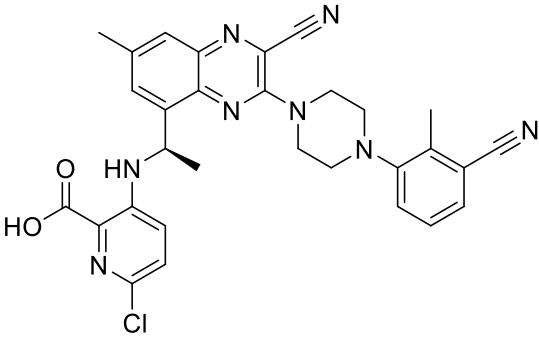
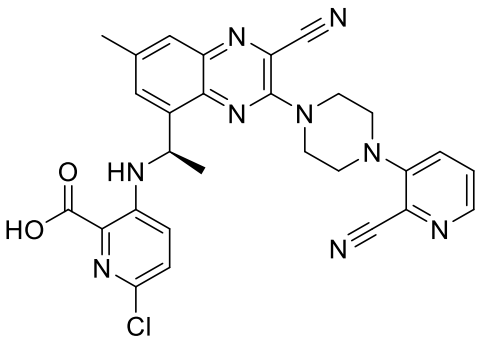
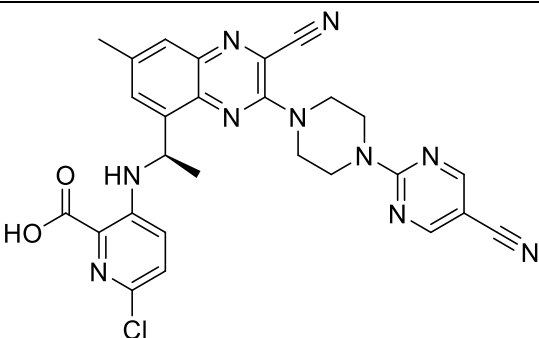
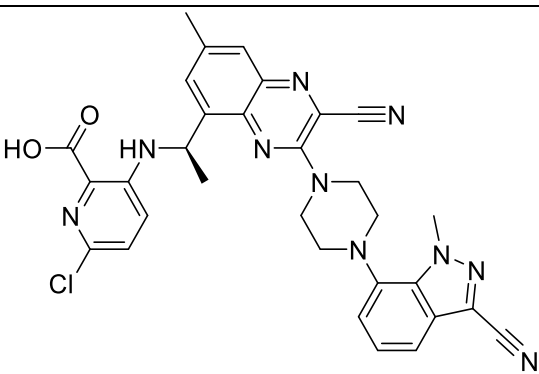
658	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(6,7-dihidrotiazolo[4,5- <i>c</i>]piridina-5(4 <i>H</i>)-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
659	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5- <i>c</i>]piridina-5(4 <i>H</i>)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
660	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridina-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
661	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(5,6,8,9-tetrahidro-7 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>d</i>][1,4]diazepina-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

662	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
663	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(tiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
664	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
665	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(5-(trifluorometilo)benzo[d]tiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

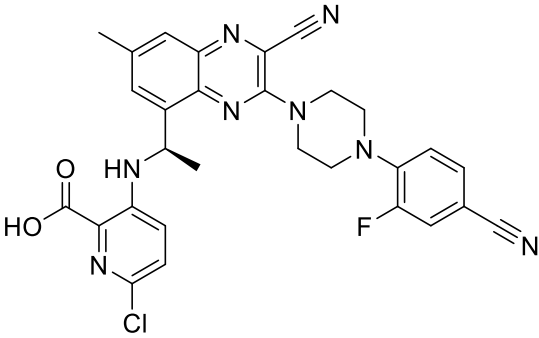
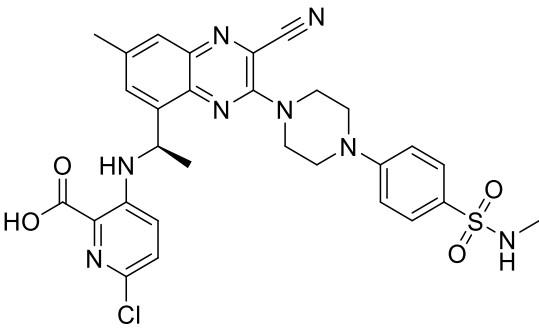
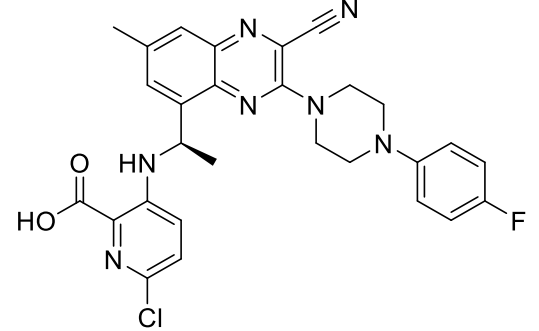
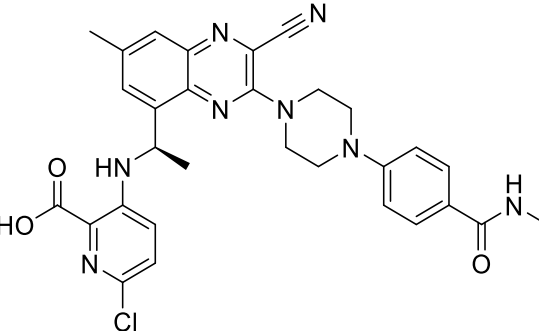
666	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-metiltiazol-2-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
667	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
668	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
669	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-1-metil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

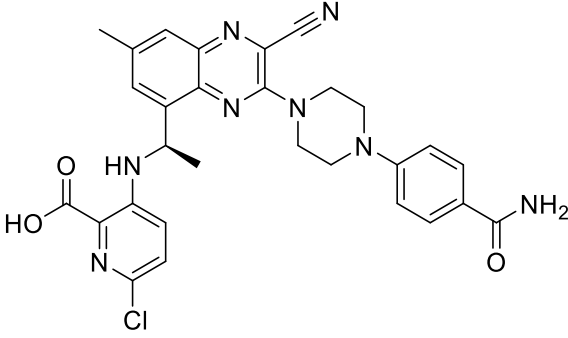
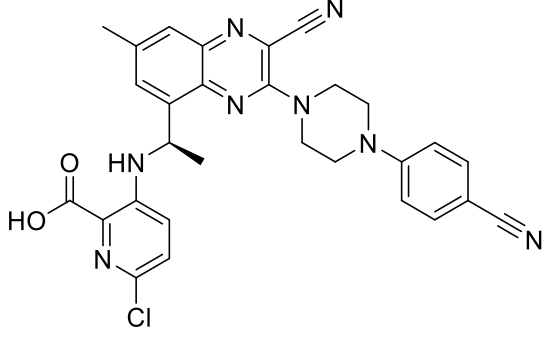
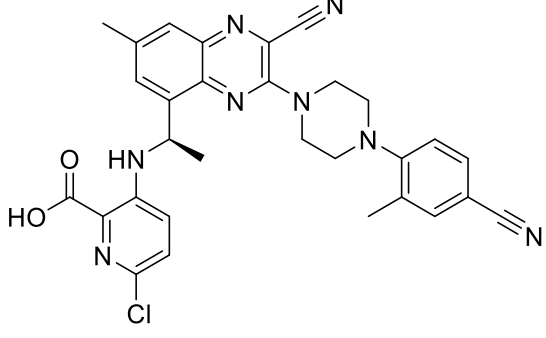
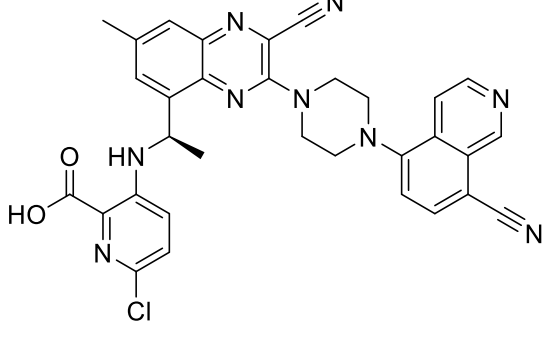
670	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
671	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(piridina-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
672	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-fenilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
673	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4-(4-(aminometil)fenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

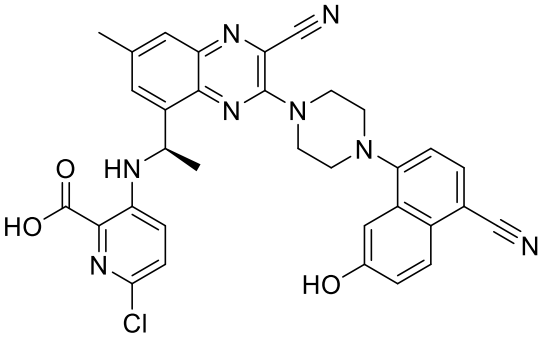
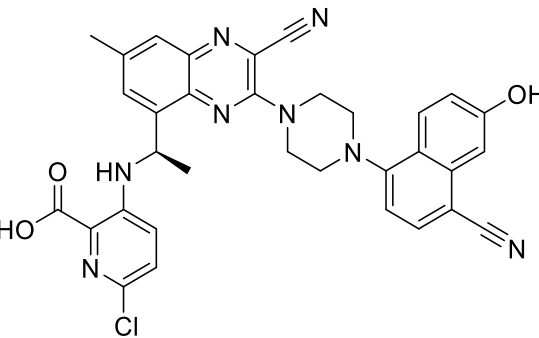
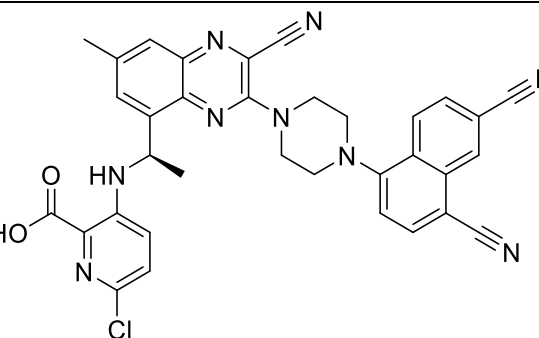
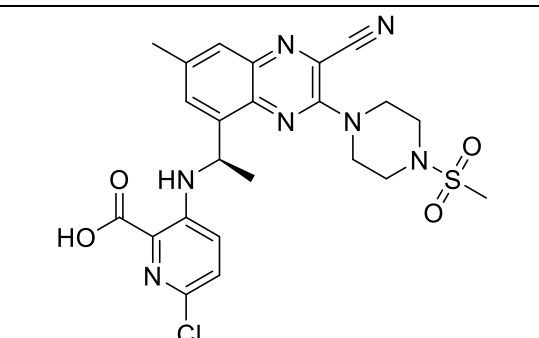
674	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
675	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(3-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
676	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2,6-dimetilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
677	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(o-tolil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

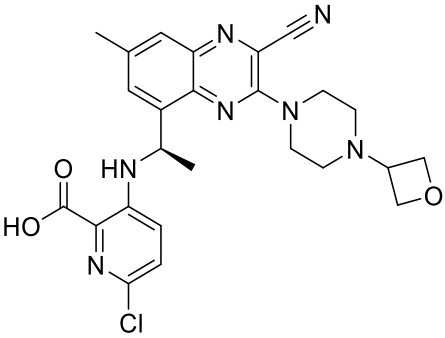
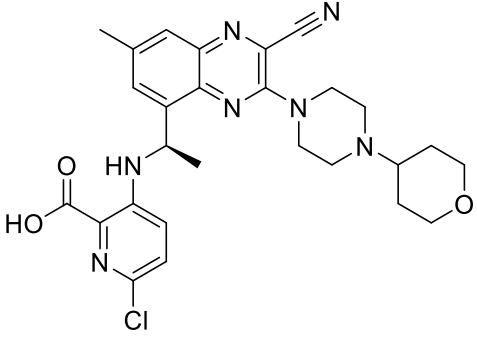
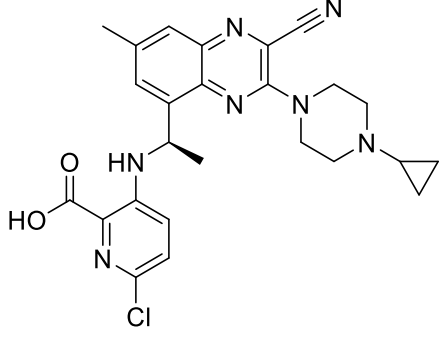
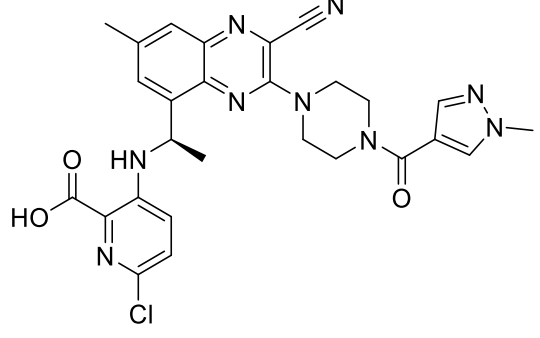
678	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-2-metilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
679	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-cianopiridina-3-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
680	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(5-cianopirimidina-2-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
681	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(3-ciano-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

682	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
683	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(3-(4-(2-clorofenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
684	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
685	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

686	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
687	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-(<i>N</i>-metilsulfamoil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
688	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-fluorofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
689	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(4-(metilcarbamoil)fenil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

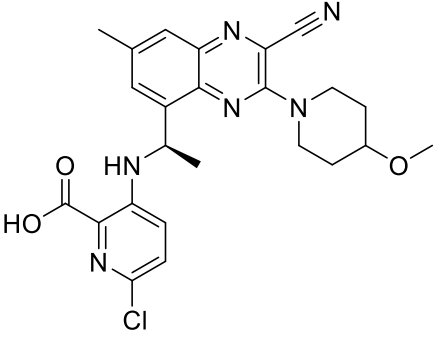
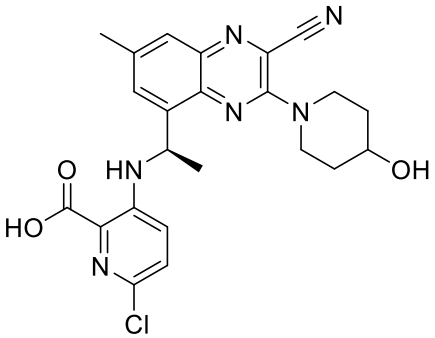
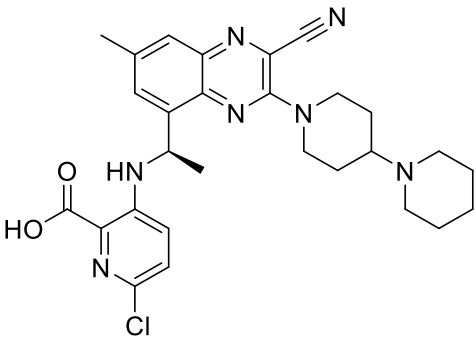
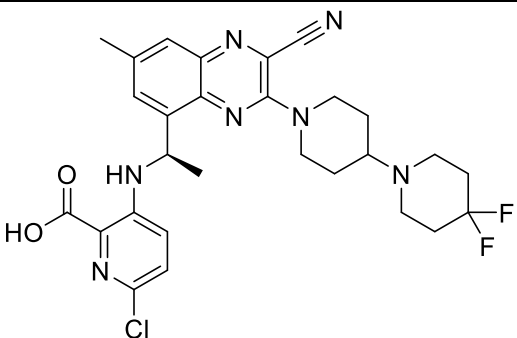
690	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4-(4-(4-carbamoilfenil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
691	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
692	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-2-metilfenil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
693	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(8-cianoisoquinolina-5-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

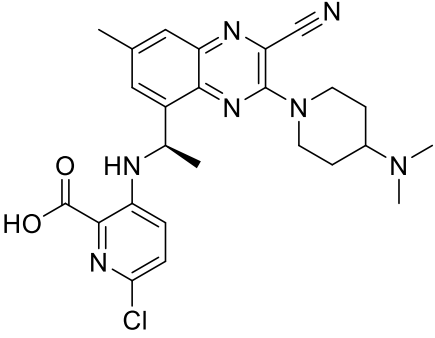
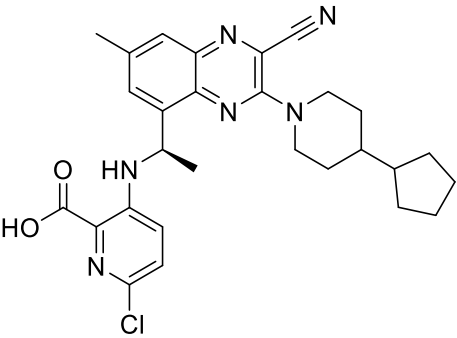
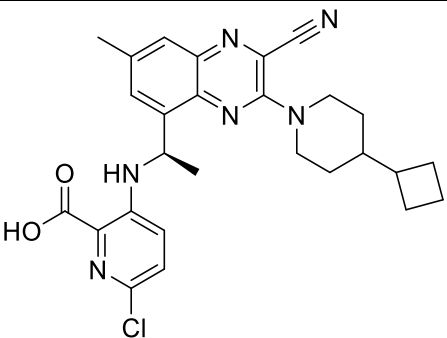
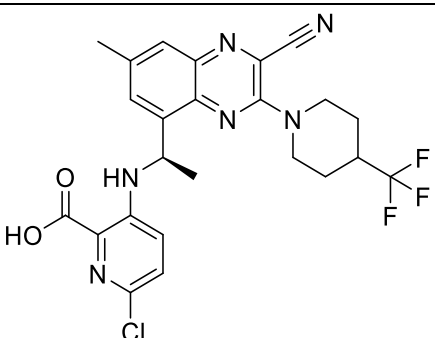
694	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-7-hidroxinaftaleno-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
695	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-ciano-6-hidroxinaftaleno-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
696	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4,6-dicyanonaftaleno-1-il)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
697	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

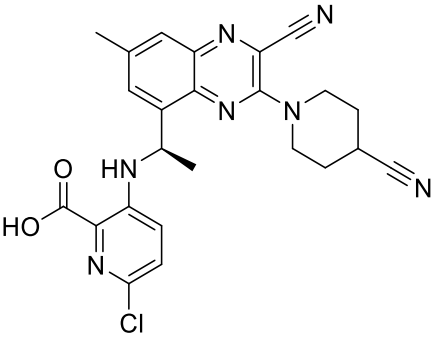
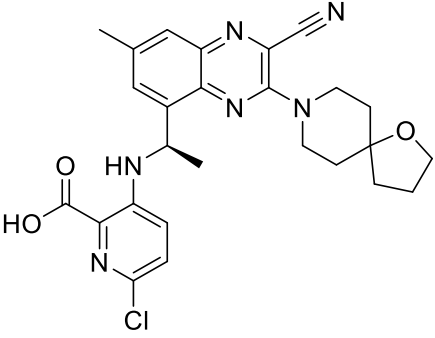
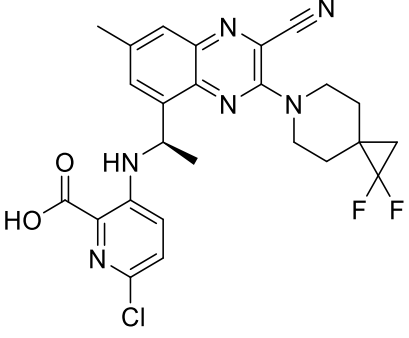
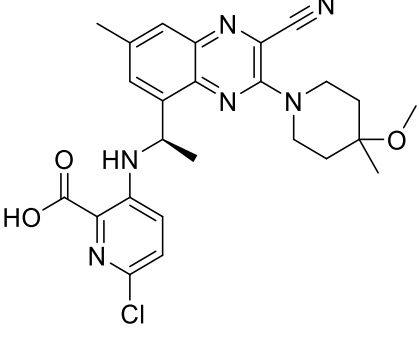
698	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(oxetán-3-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
699	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
700	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-ciclopropilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
701	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)piperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

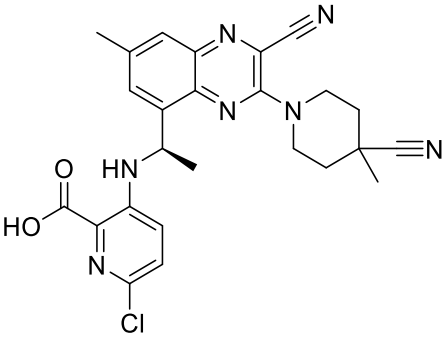
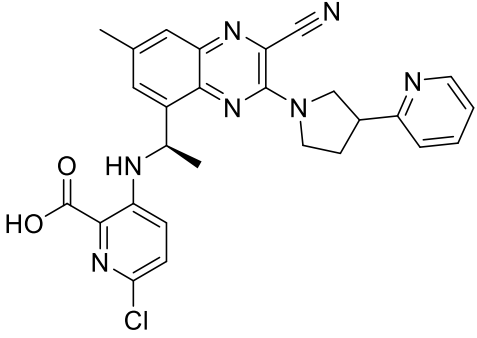
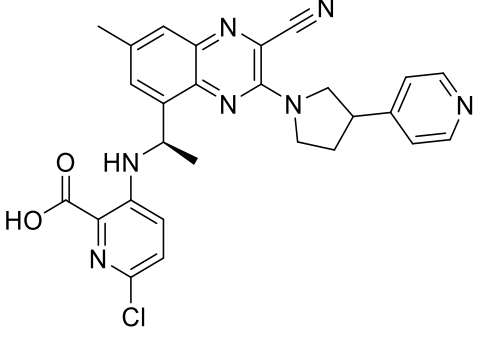
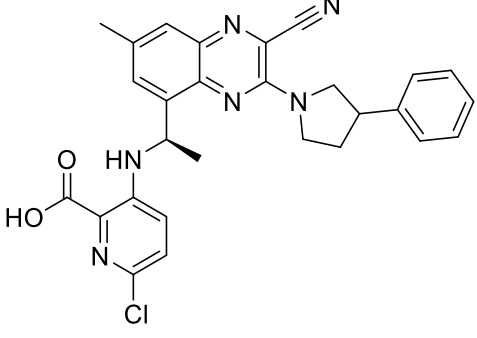
702	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4-benzoilpiperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
703	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(3-(4-(4-clorobenzoil)piperazina-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
704	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(ciclopentanocarbonil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
705	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

706	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(3-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
707	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
708	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
709	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

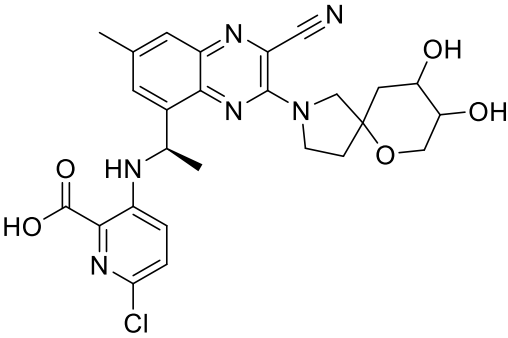
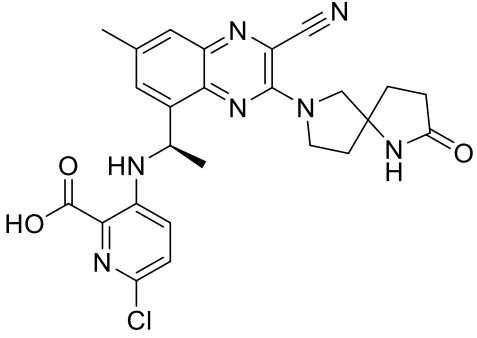
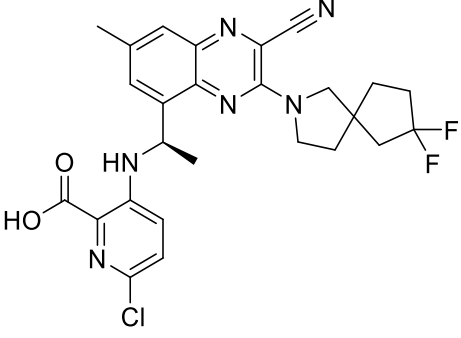
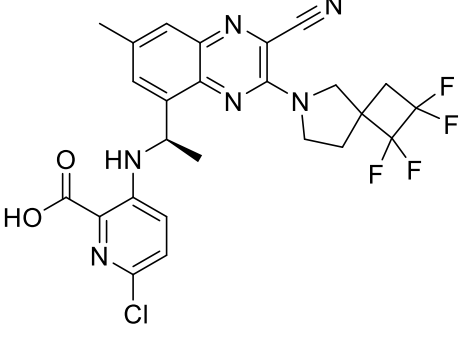
710	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-metoxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
711	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
712	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-([1,4'-bipiperidina]-1'-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
713	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-[1,4'-bipiperidina]-1'-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

714	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
715	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-ciclopentilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
716	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-ciclobutilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
717	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

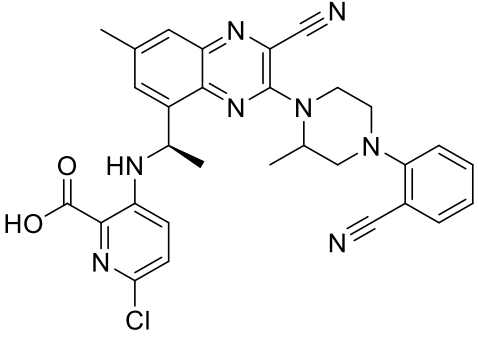
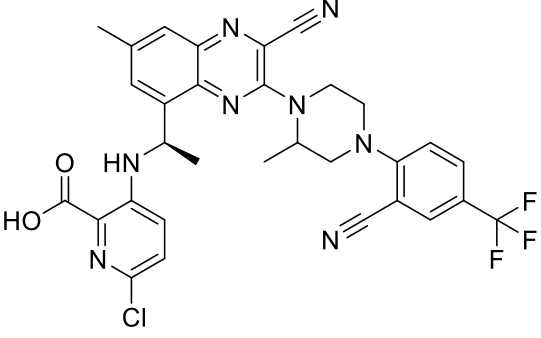
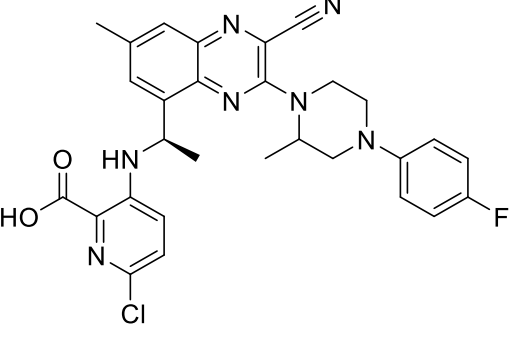
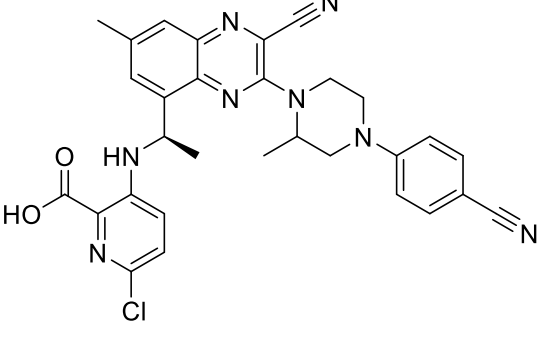
718	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-cianopiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
719	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
720	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,1-difluoro-6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
721	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-metoxi-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

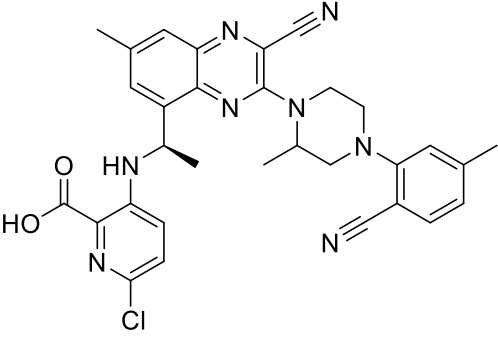
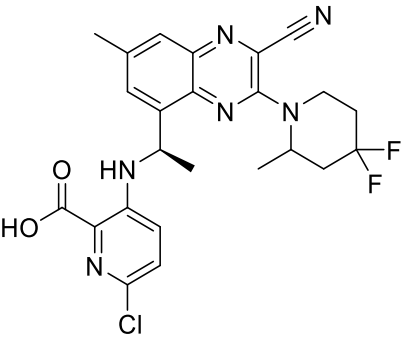
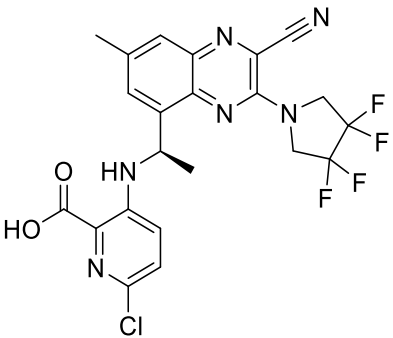
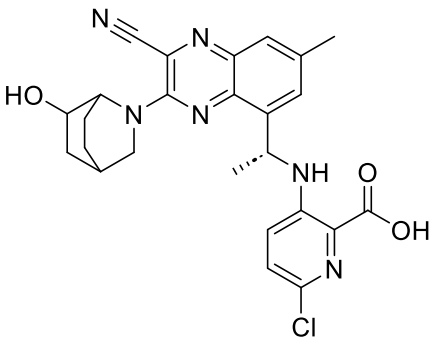
722	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
723	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-2-il)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
724	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-4-il)pirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
725	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-fenilpirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

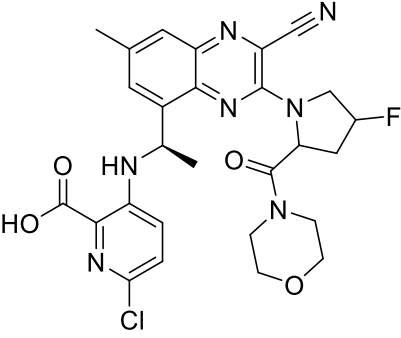
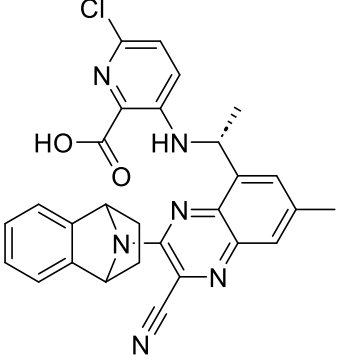
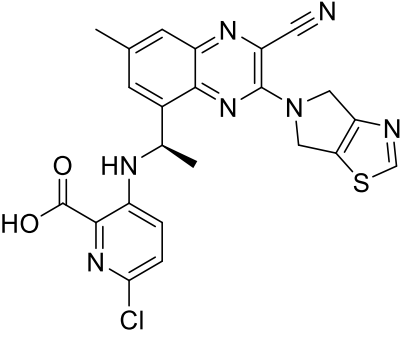
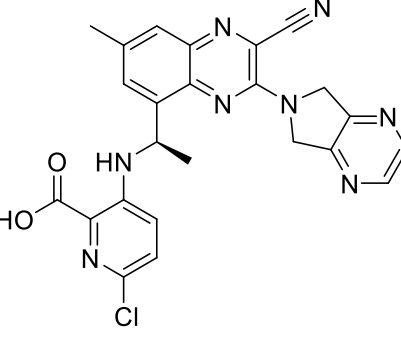
726	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
727	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
728	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,3'-pirrolidina]-1'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
729	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(7-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

730	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8,9-dihidroxi-6-oxa-2-azaespiro[4,5]decan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	 $C_{26}H_{27}ClN_6O_5$
731	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-oxo-1,7-diazaespiro[4,4]nonan-7-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
732	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(7,7-difluoro-2-azaespiro[4,4]nonan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
733	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

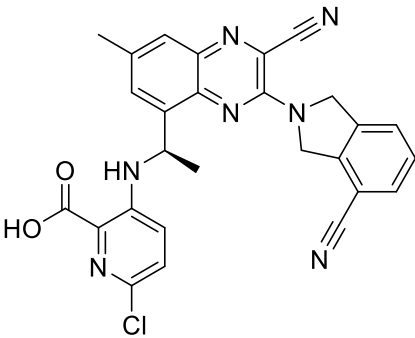
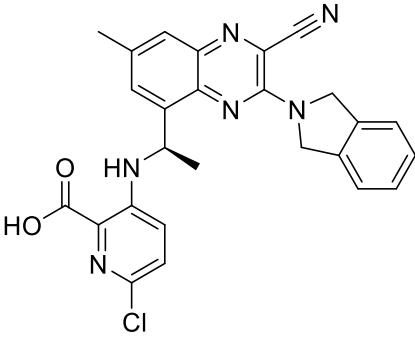
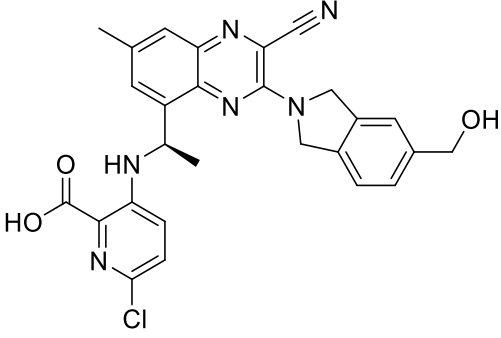
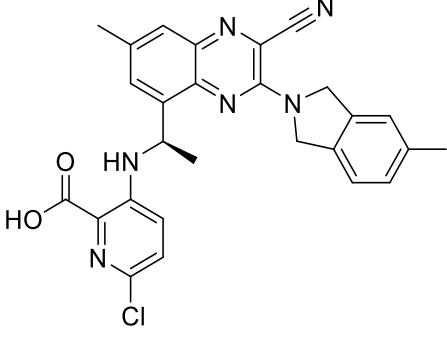
734	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)-3-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
735	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-(trifluorometil)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
736	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4-fenilpiperazina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
737	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(3-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

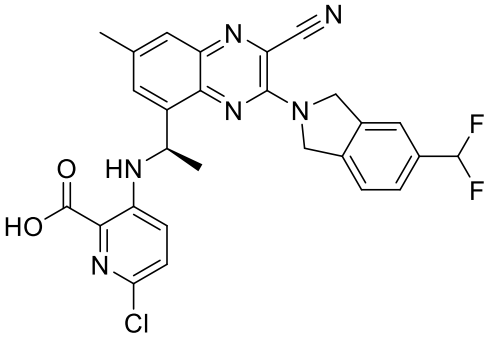
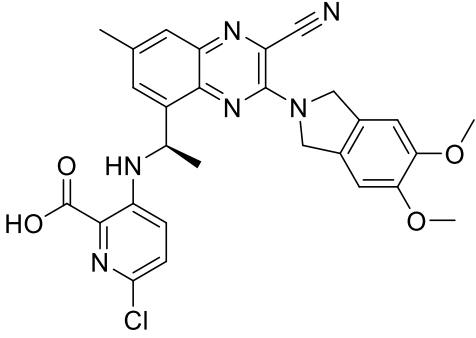
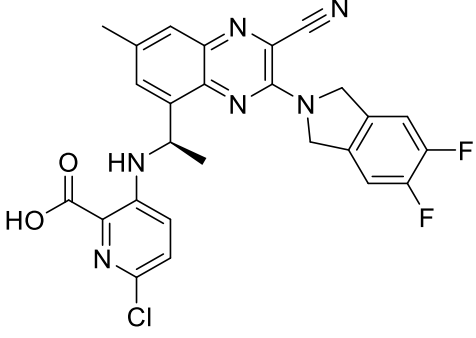
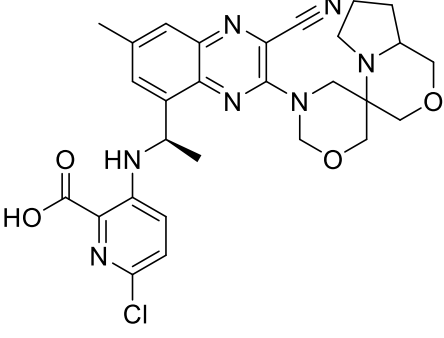
738	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
739	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-ciano-4-(trifluorometilo)fenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
740	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
741	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(4-cianofenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

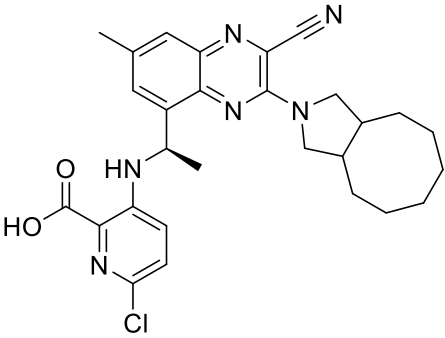
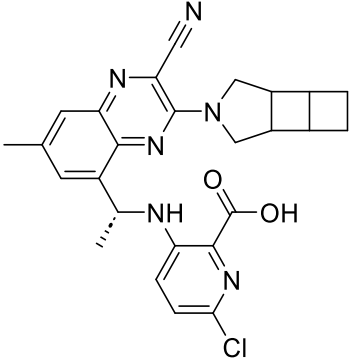
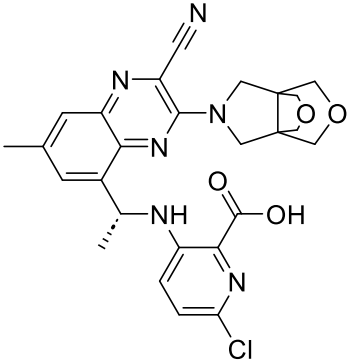
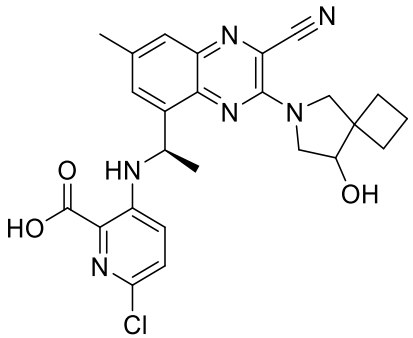
742	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-(2-ciano-5-metilfenil)-2-metilpiperazina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)ácido picolínico	
743	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
744	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
745	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

746	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(4-fluoro-2-(morfolina-4-carbonil)pirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
747	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaftaleno-9-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
748	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,6-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]tiazol-5-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
749	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,7-dihidro-6H-pirroló[3,4-b]pirazina-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

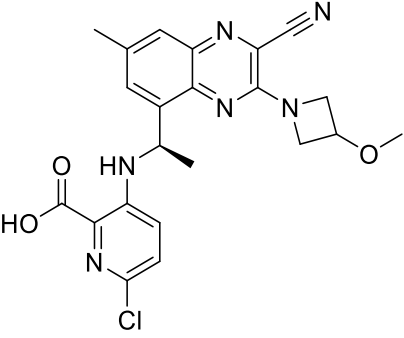
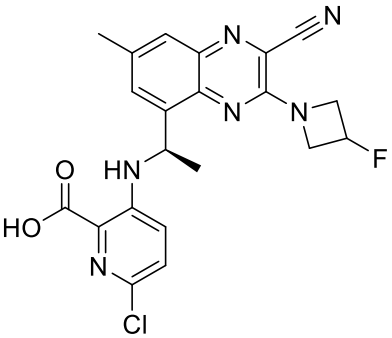
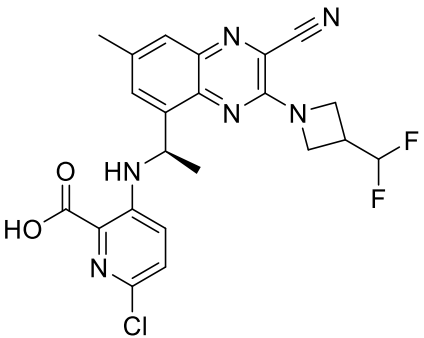
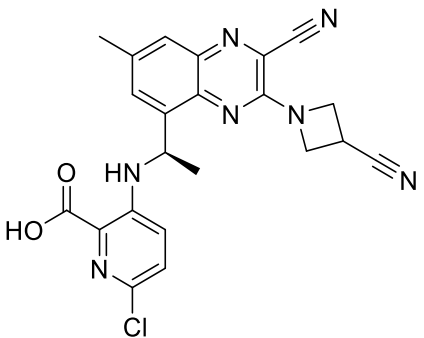
750	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(2-metil-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
751	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1,3-dihidro-2H-pirrolo[3,4-c]piridina-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
752	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridina-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
753	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-fluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

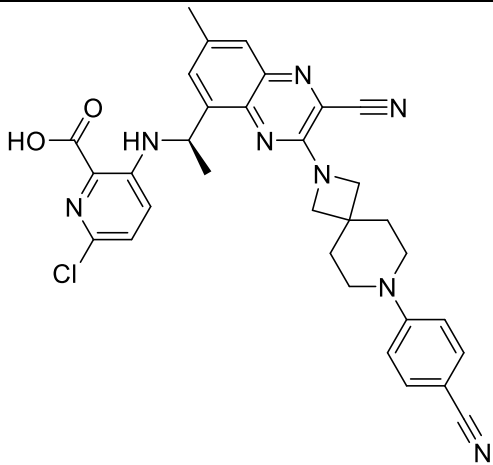
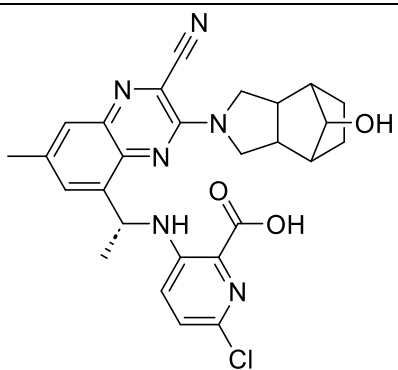
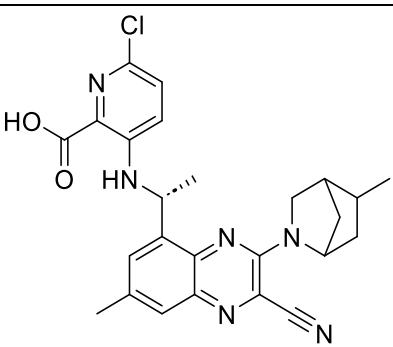
754	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-cianoisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
755	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
756	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5-(hidroximetil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
757	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metilisoindolin-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

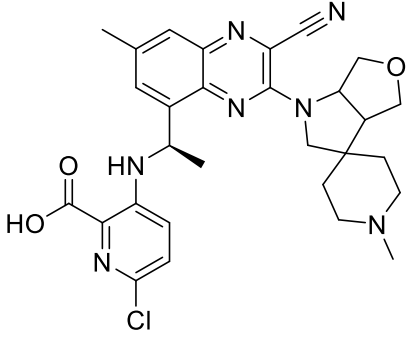
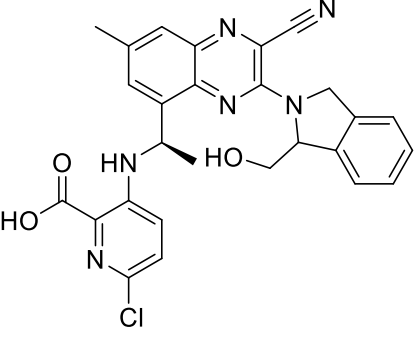
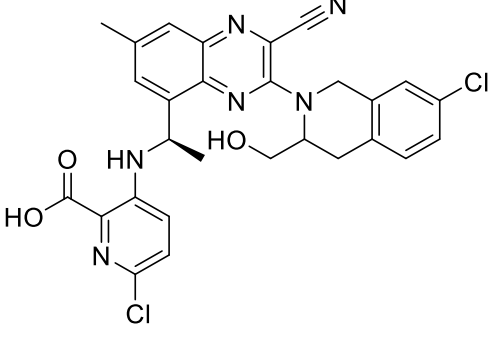
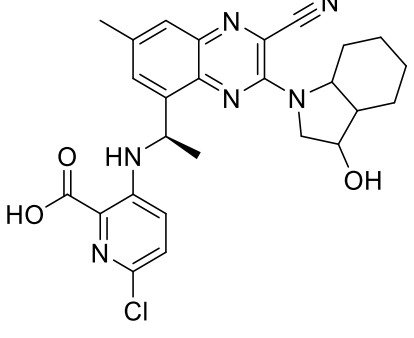
758	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5-(difluorometil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
759	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,6-dimetoxiisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
760	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(5,6-difluoroisoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
761	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(tetrahidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -espiro[pirrolo[2,1- <i>c</i>][1,4]oxazina-4,5'-[1,3]oxazina]-3'-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

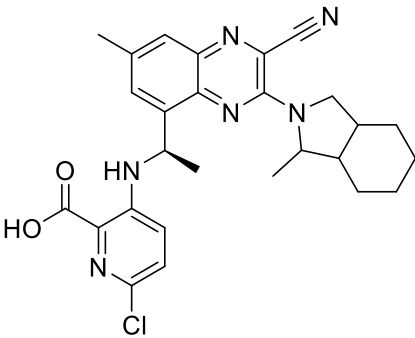
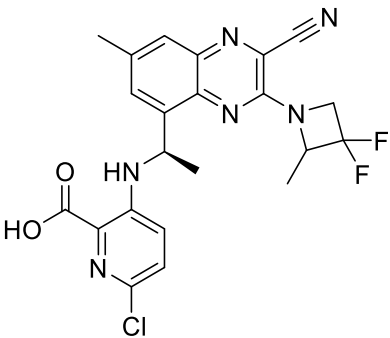
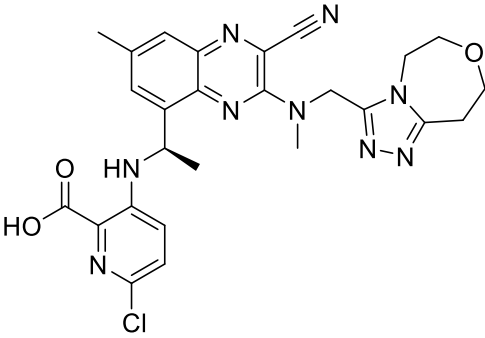
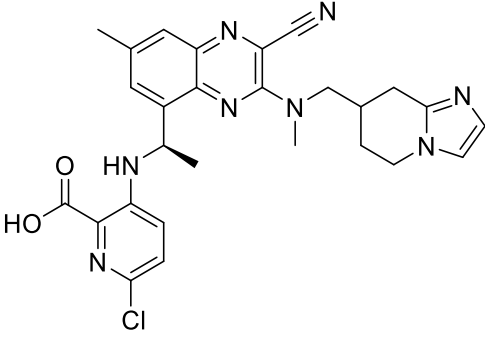
762	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(decahidro-2H-cicloocta[c]pirrol-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
763	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(8-azatriciclo[4,3,0,0 ² ,5]nonano-8-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
764	Ácido (R)-3-((1-(3-(1H,3H,4H-3a,6a-(metanooximetano)furo[3,4-c]pirrol-5(6H)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
765	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxi-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

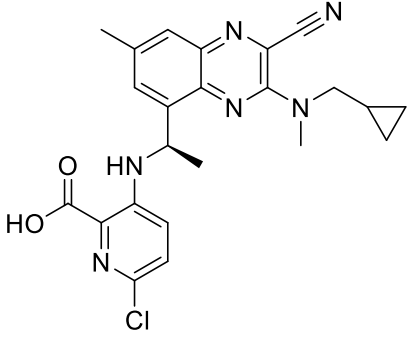
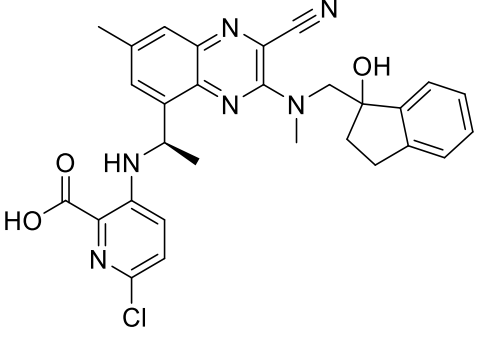
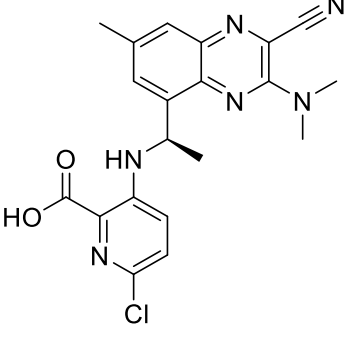
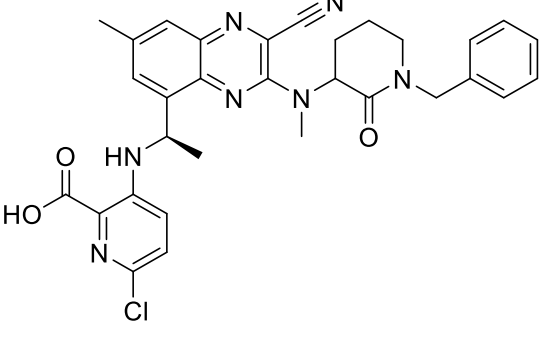
766	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(5-(trifluorometilo)isoxazol-3-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
767	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-2-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
768	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-(piridina-3-il)azetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
769	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(3-fenilazetidin-1-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

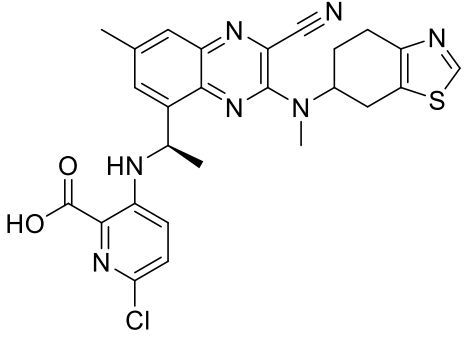
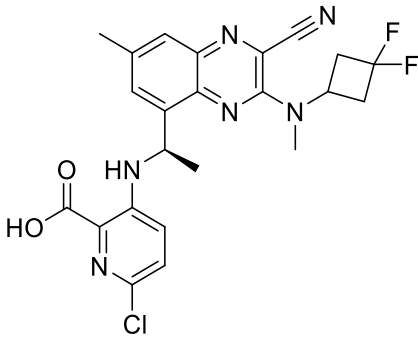
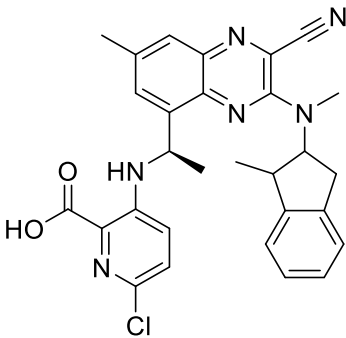
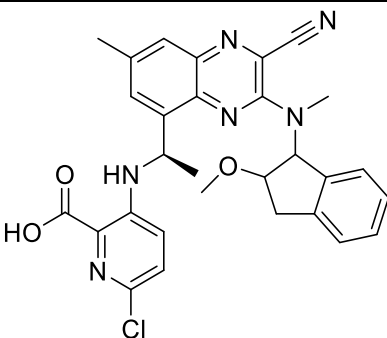
770	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
771	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
772	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-(difluorometil)azetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
773	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-cianoazetidin-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

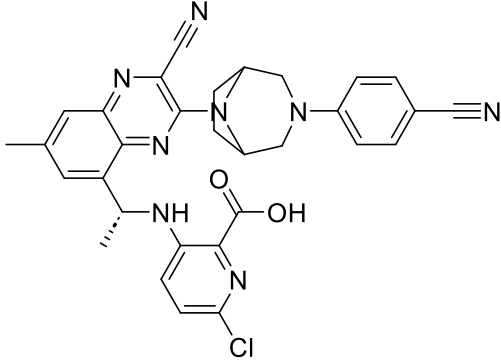
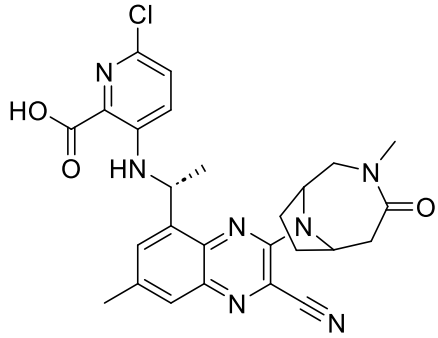
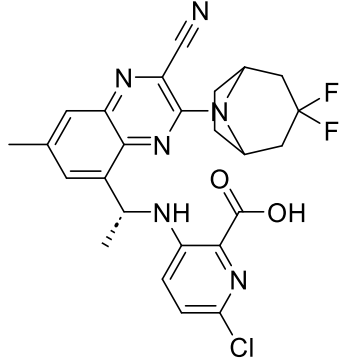
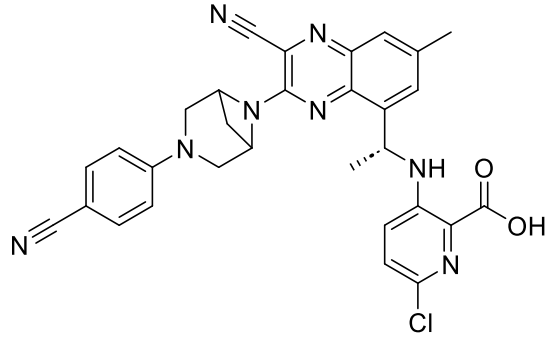
774	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(7-(4-cianofenil)-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
775	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(8-hidroxiocotahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
776	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(5-metil-2-azabicyclo[2,2,1]heptán-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

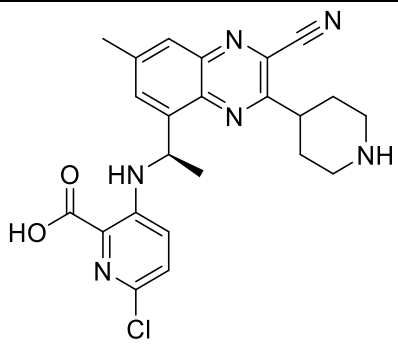
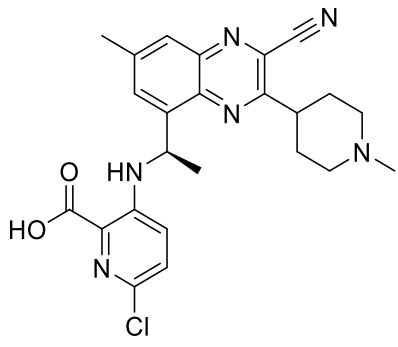
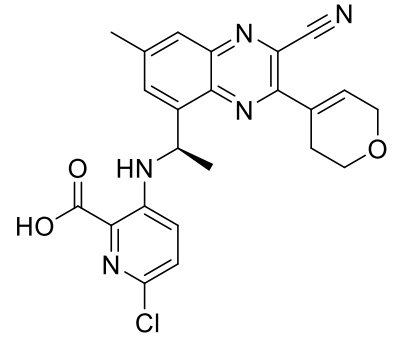
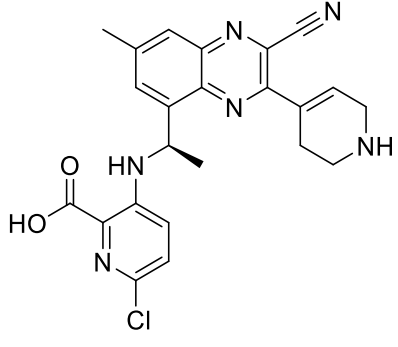
777	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1'-metiltetrahidrospiro[furo[3,4-b]pirrol-3,4'-piperidina]-1(2H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
778	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-(hidroximetil)isoindolin-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
779	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(3-(7-cloro-3-(hidroximetilo)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
780	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxiocotahidro-1H-indol-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

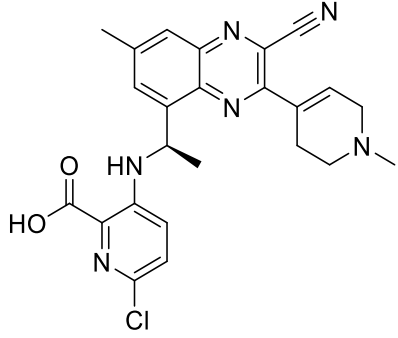
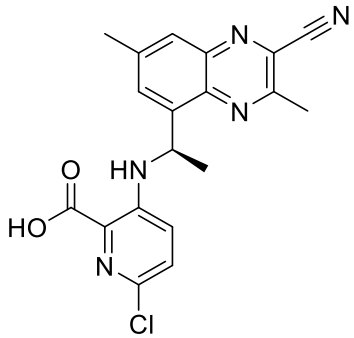
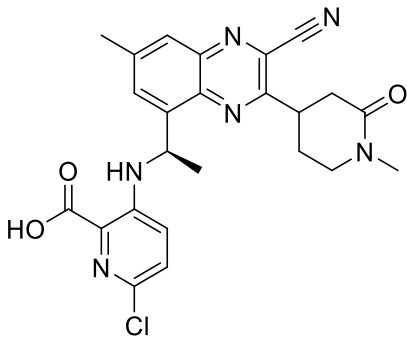
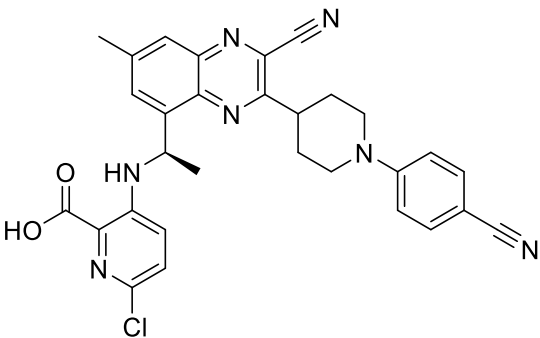
781	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metiloctahidro-2H-isoindol-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
782	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-2-metiletietidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
783	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(metil((5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazepina-3-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
784	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-A]piridina-7-il)metil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)ácido picolínico	

785	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((ciclopropilmetil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
786	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-3-(((1-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metil)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
787	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(dimetilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
788	Ácido 3-(((1 <i>R</i>)-1-(3-((1-bencil-2-oxopiperidin-3-il)(metil)amino)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

789	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
790	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((3,3-difluorociclobutilo)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
791	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(metil(1-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
792	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)(metil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

793	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(4-cianofenil)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
794	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-(3-metil-4-oxo-3,9-diazabicyclo[4,2,1]nonan-9-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
795	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
796	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-(4-cianofenil)-3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptán-6-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

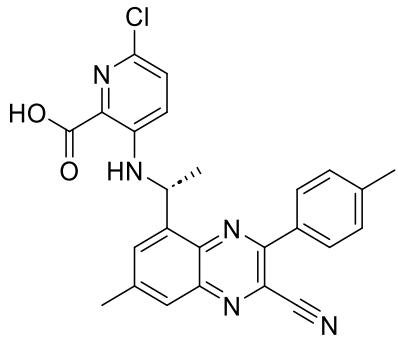
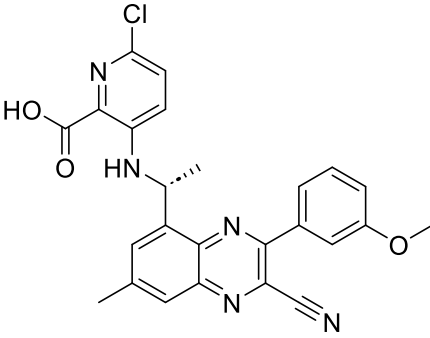
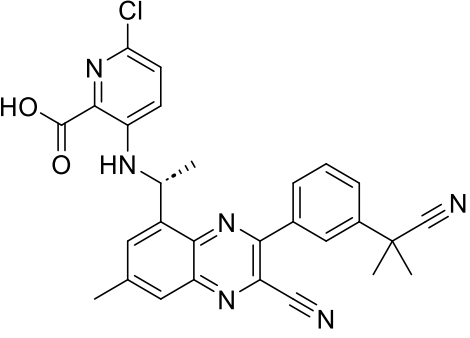
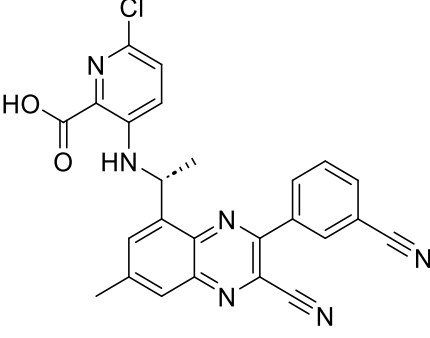
797	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
798	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
799	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3,6-dihidro-2H-pirano-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
800	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

801	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
802	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3,7-dimetilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
803	Ácido 6-cloro-3-(((1 <i>R</i>)-1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-2-oxopiperidin-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
804	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

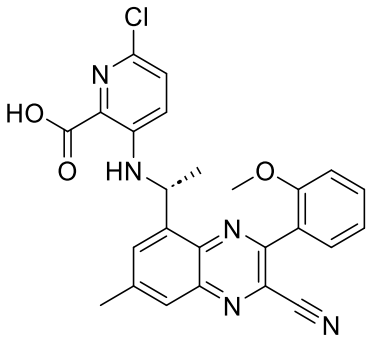
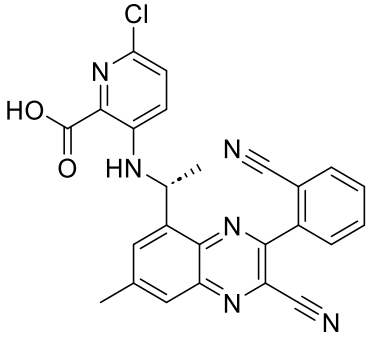
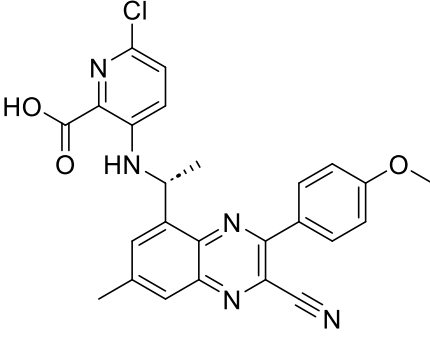
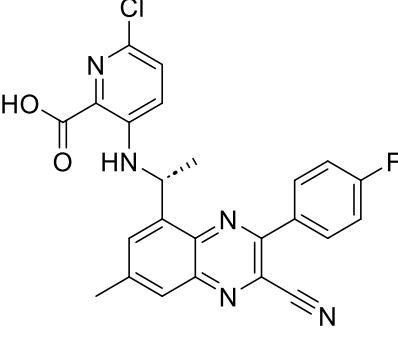
805	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
806	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4,4-difluorociclohexil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
807	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	
808	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-((4-cianofenil)etinil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

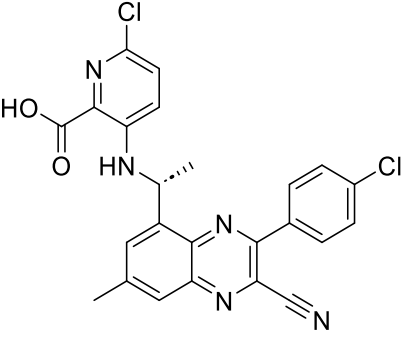
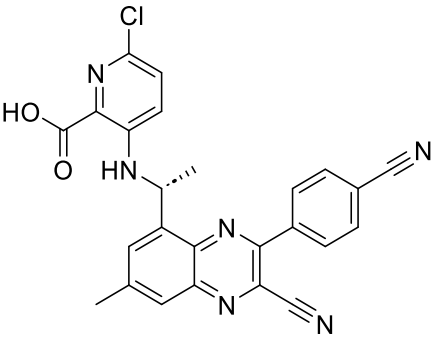
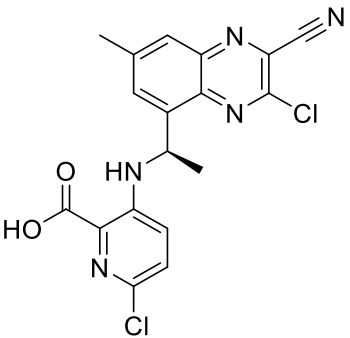
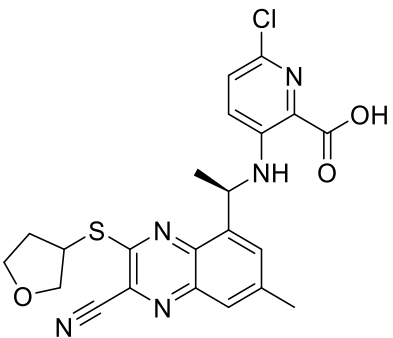
809	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
810	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-2-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
811	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-3-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
812	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

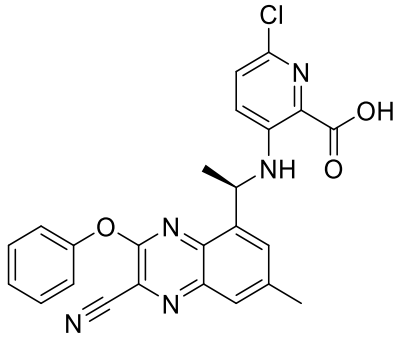
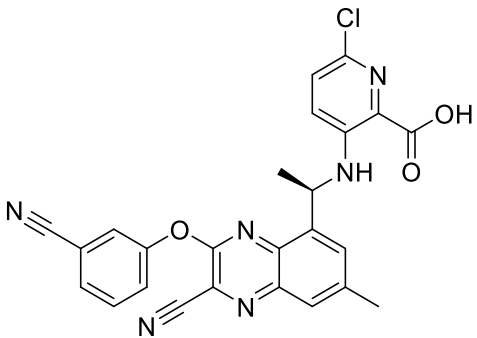
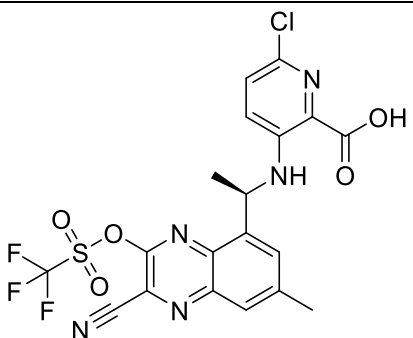
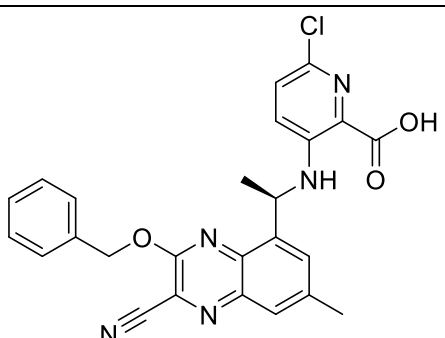
813	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
814	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
815	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(piridina-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
816	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-fenilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

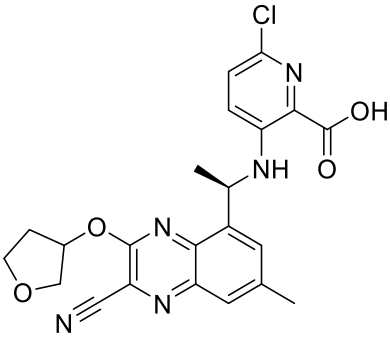
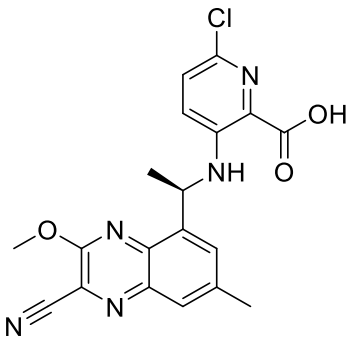
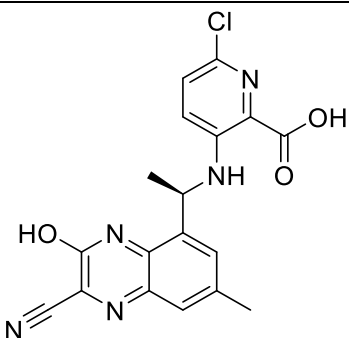
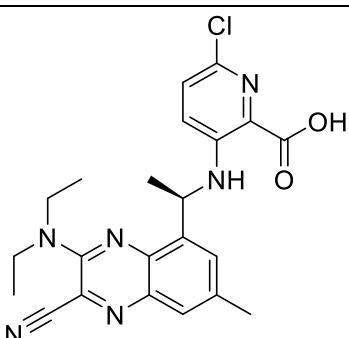
817	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(<i>p</i> -tolil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
818	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
819	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
820	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

821	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(1H-pirazol-4-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
822	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1H-imidazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
823	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(o-tolil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
824	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(1-(4-cianofenil)-1H-imidazol-4-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

825	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
826	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(2-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
827	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-metoxifenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
828	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-fluorofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

829	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(3-(4-clorofenil)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
830	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(4-cianofenil)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
831	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(3-cloro-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
832	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((tetrahydrofurano-3-il)tio)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

833	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-fenoxiquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
834	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(3-cianofenoxi)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
835	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
836	Ácido (<i>R</i>)-3-((1-(3-(benciloxi)-2-ciano-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)-6-cloropicolínico	

837	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
838	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-metoxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
839	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-hidroxi-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
840	Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(dietilamina)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

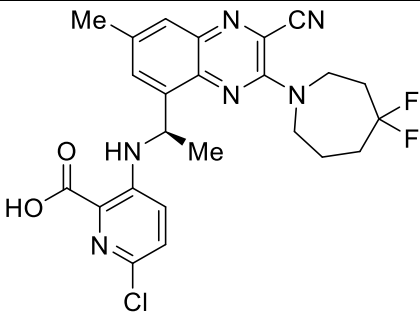
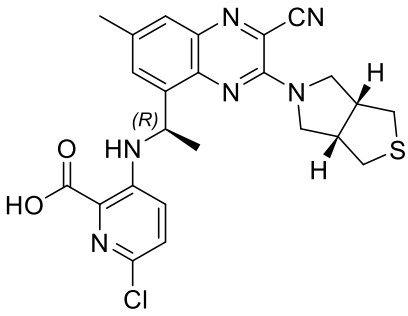
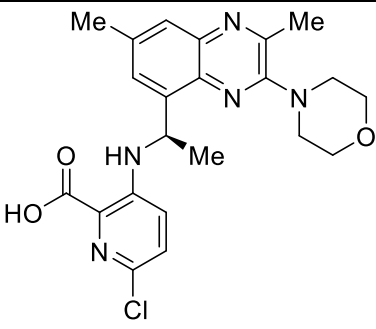
841	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((1-(piridina-3-il)etil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
842	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-7-metil-3-((3,3,3-trifluoro-2-metilpropil)amino)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
843	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-((1-ciclopropiletil)amino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
844	Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-3-(isobutilamino)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

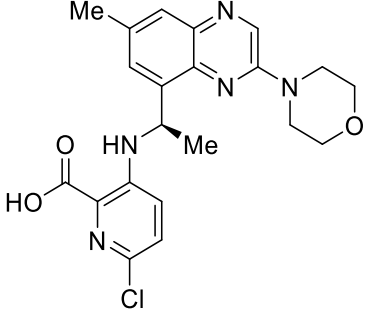
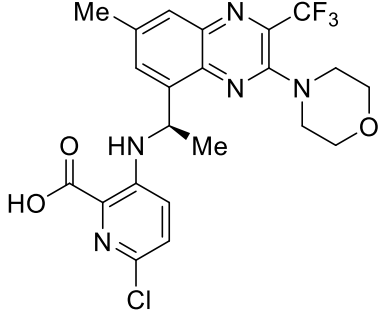
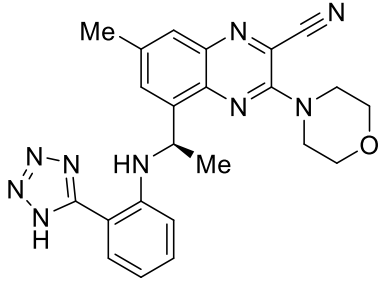
845	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(3-hidroxi-3-isopropilpirrolidina-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	
846	Ácido 6-cloro-3-(((1R)-1-(2-ciano-3-(1-isopropil-7,7-dioxido-7-tia-2-azaespiro[3,5]nonan-2-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	

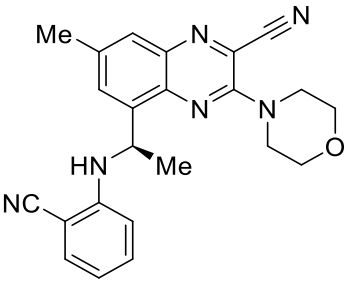
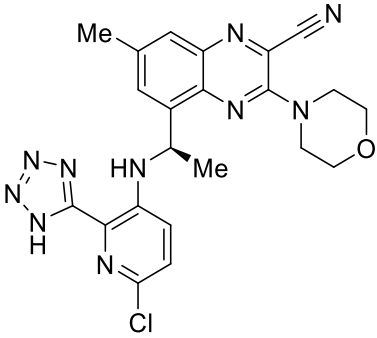
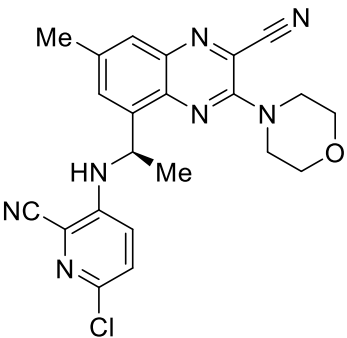
[00448] Ejemplos 847-859

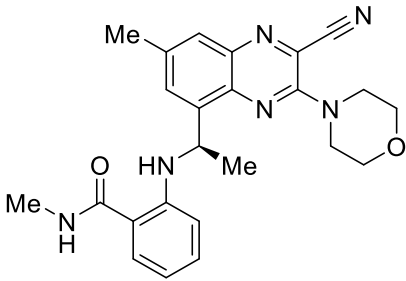
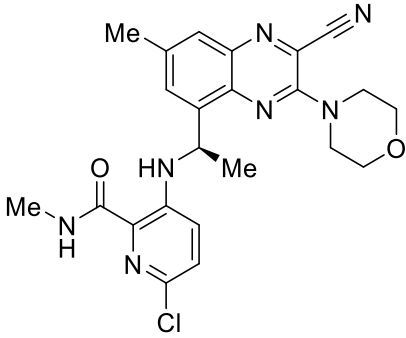
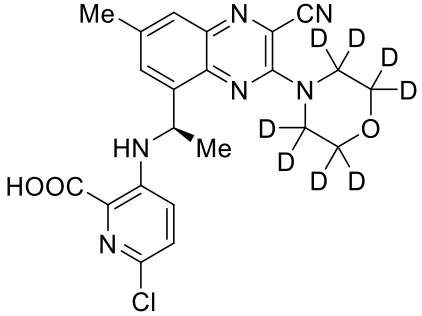
[00449] Los compuestos de la Tabla 4 se preparan esencialmente de acuerdo con los procedimientos establecidos en los esquemas y ejemplos anteriores.

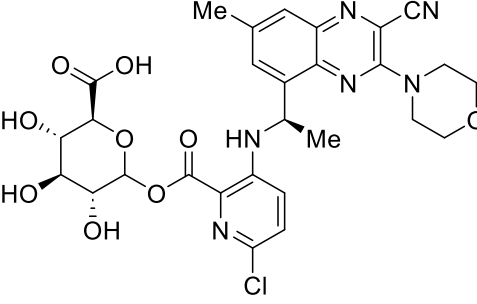
Tabla 4

Ejemplo nro.	Estructura y nombre	Datos espectrales
847	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((ácido 1-(2-ciano-3-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-metilquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,59 (s, 2H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,52 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 4H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 4H), 1,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H) LCMS $[\text{M} + 23]^+$: 523,2.
848	 Ácido 6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-cis-tetrahydro-1H-tieno[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,34 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,87 (ddd, J = 3,6, 11,6, 12,0 Hz, 2H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 2,99 - 2,82 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 517,1.
849	 Ácido (R)-6-cloro-3-(((1-(2,7-dimetilo-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,95 (s, 1H), 8,55 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,49 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,44 - 3,32 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+$: 442,3.

850	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,94 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,59 - 5,29 (m, 1H), 3,99 - 3,56 (m, 8H), 2,37 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺: 428,1.
851	 Ácido (R)-6-cloro-3-((1-(7-metil-3-morfolino-2-(trifluorometil)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,71 (s, 1H), 8,37 (br d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,57 (quin, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,85 (m, 4H), 3,61 - 3,43 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,73 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 496,2.
852	 (R)-5-(1-((2-(1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)etil)-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-2-carbonitrilo	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,22 - 7,06 (m, 1H), 6,68 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 4H), 3,79 (dd, <i>J</i> = 4,0, 5,6 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 442,2.

853	 (R)-5-(1-((2-cianofenil)amino)etil)-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-2-carbonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,73 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 1,6, 7,2, 8,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 5,51 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,87 - 3,70 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 421,2.
854	 (R)-5-(1-((6-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)piridina-3-il)amino)etil)-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-2-carbonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,70 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,62 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,84 - 3,71 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,82 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + Na] ⁺ = 499,2.
855	 (R)-5-(1-((6-cloro-2-cianopiridina-3-il)amino)etil)-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-2-carbonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,73 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,53 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,84 - 3,67 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 434,2.

856	 (<i>R</i>)-2-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)-N-metilbenzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 7,70 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (dd, <i>J</i> = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,54 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 4H), 3,83 - 3,74 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,64 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 431,3.
857	 (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)-N-metilpicolinamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ = 8,99 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,56 - 5,48 (m, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 4H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 466,2.
858	 Ácido (<i>R</i>)-6-cloro-3-((1-(2-ciano-7-metil-3-(morfolino-d₈)quinoxalin-5-il)etil)amino)picolínico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 9,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,32 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1] ⁺ = 461,3.

859	 Ácido (2S,3S,4S,5R)-6-(((6-cloro-3-(((R)-1-(2-ciano-7-metil-3-morfolinoquinoxalin-5-il)etil)amino)picolinoil)oxi)-3,4,5-trihidroxitetrahidro-2H-piran-2-carboxílico	RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,70 (d, <i>J</i> = 10,3 Hz, 2H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 5,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,58 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 4,94 - 4,94 (m, 1H), 4,88 - 4,87 (m, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 9H), 3,70 - 3,55 (m, 3H), 3,36 - 3,35 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). LCMS [M + 1]⁺ = 629,3.
-----	--	--

[00450] EJEMPLO A

[00451] Este ejemplo ilustra que los compuestos representativos de la invención inhiben la formación de fosfo-AKT (pAKT) en una célula.

[00452] La capacidad de un compuesto de fórmula (I) para inhibir la formación de pAKT se midió utilizando el kit de ensayo alphaLISA Surefire Ultra AKT 1/2/3 (pS473) (#ALSU-PAKT-B50K) obtenido de Perkin Elmer (Waltham, MA).

[00453] Para preparar las placas de ensayo para los ensayos pAKT alphaLISA, las células se tripsinizaron, se resuspendieron en medio fresco y se contaron las células viables utilizando exclusión de azul tripano. Antes de la siembra, las células se lavaron con PBS y se volvieron a suspender en HBSS (Gibco, nro. 14025092). Se sembraron células T47D (12.000/w), SKBR3 (12.000/w) o MKN1 (24.000/w) a razón de 12 μ l por pocillo en una placa de cultivo celular sólida blanca de fondo plano de 384 pocillos (Perkin Elmer nro. 6007680).

[00454] Inmediatamente después de la siembra, las células se trataron utilizando un manipulador de líquidos Echo (Beckman Coulter) con compuestos a una concentración inicial de 10,4 μ M y se diluyeron en serie (1:4) para un total de 10 concentraciones. En cada placa de ensayo se incluyeron 14 pocillos con vehículo (DMSO) y 14 pocillos con control positivo (Alpelisib a 3,125 μ M). Las células se incubaron con los compuestos (solubilizados en DMSO) durante aproximadamente 24 horas a 37 °C. Tras 24 horas de tratamiento, las células se lisaron con 3 μ l del tampón de lisis 5x (suministrado e incubado a temperatura ambiente durante 15

minutos en un agitador de placas de microtitulación). Una vez que las células estuvieron suficientemente lisadas, se añadieron 7,5 µl de la mezcla de perlasceptoras (preparada según las diluciones recomendadas por el fabricante) a cada pocillo y se dejaron en el agitador de placas de microtitulación durante 1 min antes de incubar las placas a temperatura ambiente durante 1 hora, en la oscuridad. Después de 1 hora de incubación con la mezcla de perlasceptoras, se añadieron 7,5 µl de la mezcla de perlas donadoras (preparada según las diluciones recomendadas por el fabricante) a cada pocillo y se dejaron en el agitador de placas de microtitulación durante 1 min antes de incubar las placas a temperatura ambiente durante la noche, en la oscuridad. Las placas se analizaron al día siguiente utilizando un lector de microplacas CLARIOstar (BMG Labtech, Alemania).

[00455] Los valores de porcentaje respecto al control se calcularon restando la señal promedio de los pocillos tratados con el control positivo (alpelisib) de todos los pocillos tratados (incluidos los pocillos con control de DMSO) y dividiendo luego por la señal promedio de los pocillos control tratados con vehículo (DMSO). Los valores porcentuales del control con vehículo se representaron como $\log(\text{inhibidor})$ vs. respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros) para el ajuste de curvas, y los valores de IC_{50} se determinaron utilizando XLfit.

[00456] Los resultados se muestran en las tablas a continuación. Abreviatura: N.D. = sin determinar

Tabla A

Inhibición de pAKT en células T47D (mutante PI3K α H1047R)
por compuestos representativos de la fórmula (I)

Ejemplo nro.	T47D (H1047R) pAKT 24 h (IC ₅₀)	Ejemplo nro.	T47D (H1047R) pAKT 24 h (IC ₅₀)
1	39	143	
2	18,2	144	
3	9,5	145	1,4
4	843,9	146	
5	0,8	147	
6	5	148	
7	0,8	149	
8	7,7	150	
9	7,5	151	
10		152	

11		153	
12		154	
13		155	
14		156	
15		157	
16		158	3,6
17		159	2,6
18		160	4,6
19		161	4,6
20		162	1,6
21	0,5	163	6,8
22	1,9	164	2,1
23	0,7	165	5,6
24	1,3	166	1,2
25	1,2	167	4,6
26	1,8	168	
27	1142	169	
28	48,3	170	
29	117,4	171	
30	4,7	172	
31	561	173	0,3
32	10,2	174	4,4
33	4,3	175	
34	6,2	176	1,7
35	3,1	177	0,5
36	93,7	178	0,5
37	94,6	179	3,9
38		180	1,6
39		181	1,7
40		182A	
41		182B	
42		183	
43		184	
43B	16,8	185A	
43A	4,8	185B	
44	2	186	
45	6,8	187	
46A		188	
46B		189A	
48		189B	
49		190A	4,4
50		190B	17,3
51		191A	
52		191B	
53		192A	

54		192B	
55	21,6	193	
56	4,7	194A	
57	14	194B	
58	1,8	195A	0,47
59		195B	0,37
60		196A	1,2
61	38,6	196B	2,2
62	7,9	197	1,8
63	16,5	198	
64	1,3	199	
65		200	1,2
66		201	0,27
67	72	202	1,4
68	24,4	203	25,1
69	2,1	204	58,1
70	2,6	205	
71		206	
72A		207	
72B		208	
73		209	
74		210A	0,69
75A	52	210B	0,8
75B	39	211A	5,7
76		211B	2,6
77		212A	
78A		212B	
78B		213	0,91
79A		214	
79B		215	1,6
80		216	0,45
81		217	0,69
82	4,5	218	
83		219	
84		220	
85	2	221	0,88
86		222	4,2
87		223	20
88		224	
89		225	
90		226	
91		227	
92A		228	33,2
92		229A	0,55
93		229B	1,2

94		230	
94A		231	1,3
94B		232	
95A		233	0,17
95B		234A	2,8
96A		234B	3,6
96B		235A	2
97A		235B	1,8
97B		236A	0,89
98A		236B	3,6
98B		237A	4,3
99A		237B	6,1
99B		238A	10,4
100		238B	3,5
101		239A	1
102		239B	0,4
103		240	1,6
104		241A	
105		241B	
106		242	0,28
107		243A	0,34
108		243B	0,52
109A		244A	1,2
109B		244B	1,3
110A		245	1,1
110B		246A	0,69
111A		246B	1,8
111B		246C	0,97
112A		246D	6,8
112B		247A	
113	10420	247B	
114	11	248A	
115	1	248B	
116	15	249	1,7
117	66	250	1,2
118		251	1,1
119		252	2,7
120	2,4	253A	5,6
121		253B	5,8
122	1,3	254A	
123	66,8	254B	
124	1,9	255	3,7
125	2,7	256	0,11
126	0,8	257A	4,8
127	8,4	257B	6,7

128	1,4	258	2,99
129	18,8	259	1,5
130		260	1,9
131	2,2	261A	3,2
132	0,9	261B	2,6
133	0,8	261C	2,1
134	10,9	261D	1,2
135	19,2	847	1,8
136	0,7	848	1,7
137	1,3	852	
138	0,8	853	
139	2,1	854	
140		855	
141		856	
142		857	

Tabla B

Inhibición de pAKT en células SKBR3 (mutante PI3K α tipo salvaje) por compuestos representativos de la fórmula (I)

Ejemplo nro.	SKBR3 (WT) pAKT IC ₅₀ (nM)
1	>10000

[00457] Ejemplo B

[00458] Este ejemplo ilustra que los compuestos representativos de la invención disminuyen la viabilidad de las células.

[00459] La capacidad de un compuesto de fórmula (I) para disminuir la viabilidad de las células se midió utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo 2.0 (CTG) (#G9241) obtenido de Promega (Madison, WI).

[00460] Para preparar las placas de ensayo para los ensayos de viabilidad, las células se tripsinizaron, se volvieron a suspender en medio fresco y se contaron las células viables utilizando exclusión de azul tripiano. Las células T47D, SKBR3 o MKN1 se sembraron a razón de 1000 células en 30 μ l por pocillo en una placa de cultivo celular blanca sólida de fondo plano de 384 pocillos (Perkin Elmer #6007680) y se incubaron a 37 °C durante la noche.

[00461] El primer día del ensayo, las células se trataron utilizando un manipulador de líquidos Echo (Beckman Coulter) con compuestos a una concentración inicial de 10 μ M y se diluyeron en serie (1:4) para obtener un total de 10 concentraciones. Las células se incubaron durante aproximadamente 72 horas con los compuestos (solubilizados en DMSO) a 37 °C. Después de 72 horas de tratamiento, las placas celulares se equilibraron a temperatura ambiente antes de añadir 15 μ l de CTG a cada pocillo; luego, las placas se cubrieron con papel aluminio para protegerlas de la luz, se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos en un agitador para microplacas, y las lecturas de luminiscencia se recolectaron utilizando un lector de microplacas CLARIOstar (BMG Labtech, Alemania). Los valores porcentuales del control con vehículo se representaron como log(inhibidor) vs. respuesta - pendiente variable (cuatro parámetros) para el ajuste de curvas, y los valores de IC₅₀ se determinaron utilizando XLfit.

Tabla C

Viabilidad en células T47D (mutante PI3K α H1047R)
por compuestos representativos de fórmula (I)

Ejemplo nro.	T47D (Mutante H1047R) Viabilidad IC ₅₀ (nM)	Ejemplo nro.	T47D (Mutante H1047R) Viabilidad IC ₅₀ (nM)
1	456,4	143	
2	631,4	144	
3	170,4	145	90
4	9328	146	
5	37,3	147	
6	294,2	148	
7	59,8	149	
8	34,1	150	
9	65,1	151	
10	71,6	152	
11	64	153	
12	159,9	154	
13		155	
14		156	
15	119,5	157	
16		158	88,1
17		159	70,3
18		160	85,8
19		161	47,6
20		162	35
21	32,1	163	190,9
22	79,3	164	55
23	61,9	165	97
24	44,2	166	38,6
25	175	167	150
26	51,5	168	45,8
27	10000	169	108,5
28	2142	170	93,3
29	3477	171	177,5
30	183	172	169,8
31	10000	173	26,8
32	264,7	174	36,6
33	91,4	175	344,1
34	48,2	176	34,5

35	166,2	177	19,4
36	1170	178	24,4
37	588	179	77,3
38		180	57,8
39	2681	181	44
40		182A	
41		182B	
42		183	
43		184	
43B	271,1	185A	
43A	99	185B	
44	156,6	186	
45	115,4	187	
46A		188	
46B		189A	
48	95,3	189B	
49		190A	271
50		190B	764
51		191A	
52		191B	
53		192A	
54		192B	
55	422	193	
56	128,3	194A	
57	164,6	194B	
58	24	195A	84,1
59	140,4	195B	100,1
60	21,1	196A	62,1
61	512,6	196B	61,4
62	219,7	197	105,3
63	254,4	198	
64	44	199	
65	455,7	200	17,2
66	78	201	10,5
67	686,6	202	76,4
68	391,4	203	559
69	50,2	204	393
70	31	205	
71	276	206	
72A	297,7	207	
72B	96,3	208	
73		209	
74	95	210A	135,1
75A	701	210B	120,8
75B	720	211A	78

76	324	211B	2,7
77	77	212A	
78A	125,5	212B	
78B	84,4	213	61
79A	251,8	214	
79B	176,5	215	28
80		216	48
81		217	64
82	121	218	
83	60,7	219	
84	343	220	
85		221	147
86	270	222	225
87	88,7	223	1026
88	365	224	
89	63,2	225	
90		226	
91		227	
92A		228	368,2
92		229A	16,6
93		229B	18,6
94		230	
94A		231	25,8
94B		232	
95A		233	84,4
95B		234A	73
96A		234B	85
96B		235A	183
97A		235B	262
97B		236A	52,8
98A		236B	217
98B		237A	137
99A		237B	152
99B		238A	216,4
100		238B	116,7
101		239A	39
102		239B	22
103		240	16
104		241A	
105		241B	
106	98,1	242	35
107	215,6	243A	62
108		243B	50
109A		244A	57
109B		244B	89

110A	297,7	245	63
110B	96,3	246A	35
111A		246B	61
111B		246C	46
112A		246D	158
112B		247A	
113	1169	247B	
114	189,6	248A	
115	31,3	248B	
116	201,5	249	16
117	497,8	250	37
118	382,6	251	11
119	59,9	252	119
120	56,4	253A	197
121	651	253B	113
122	33,8	254A	
123	273	254B	
124	126,2	255	170
125	163	256	310
126	24,8	257A	139
127	296,3	257B	189
128	120,6	258	86
129	330,4	259	75
130	65,6	260	73,8
131		261A	79
132		261B	98
133		261C	78
134		261D	76
135		847	59
136		848	90
137		852	1435
138		853	4337
139		854	52
140		855	1078
141		856	3445
142		857	722

Tabla D

Viabilidad en células SKBR3 (PI3K α de tipo salvaje) mediante
compuestos representativos de fórmula (I)

Ejemplo nro.	SKBR3 (WT) Viabilidad IC50 (nM)	Ejemplo nro.	SKBR3 (WT) Viabilidad IC50 (nM)
1	10000	143	
2	10000	144	
3	10000	145	9955
4	10000	146	
5	3967	147	
6	10000	148	
7	10000	149	
8	3617	150	
9	3405	151	
10	10000	152	
11	10000	153	
12	10000	154	
13		155	
14		156	
15	10000	157	
16		158	
17		159	
18		160	
19		161	
20		162	
21	10000	163	
22	5320	164	
23	10000	165	
24	10000	166	
25	10000	167	
26	9802	168	
27	10000	169	
28	10000	170	
29	10000	171	
30	10000	172	
31	10000	173	
32	10000	174	
33	7433	175	
34	10000	176	
35	8287	177	
36	10000	178	

37	10000	179	
38		180	
39	6231	181	
40		182A	
41		182B	
42		183	
43		184	
43B	4032	185A	
43A	10000	185B	
44	10000	186	
45	10000	187	
46A		188	
46B		189A	
48	10000	189B	
49		190A	10000
50		190B	10000
51		191A	
52		191B	
53		192A	
54		192B	
55	10000	193	
56	10000	194A	
57	10000	194B	
58	3502	195A	10000
59	10000	195B	10000
60	10000	196A	10000
61	10000	196B	10000
62	7084	197	10000
63	9806	198	
64	10000	199	
65	10000	200	5468
66	7678	201	7809
67	2774	202	9925
68	10000	203	2225
69	9650	204	1853
70	9650	205	
71	10000	206	
72A	10000	207	
72B	10000	208	
73		209	
74	10000	210A	10000
75A	10000	210B	10000
75B	10000	211A	6902
76	10000	211B	6805
77	8611	212A	

78A	7061	212B	
78B	10000	213	9552
79A	10000	214	
79B	10000	215	10000
80		216	10000
81		217	10000
82	5028	218	
83	10000	219	
84	10000	220	
85		221	10000
86	10000	222	10000
87	9253	223	10000
88	10000	224	
89	10000	225	
90		226	
91		227	
92A		228	10000
92		229A	3080
93		229B	4923
94		230	
94A		231	10000
94B		232	
95A		233	10000
95B		234A	10000
96A		234B	10000
96B		235A	10000
97A		235B	10000
97B		236A	10000
98A		236B	10000
98B		237A	8170
99A		237B	3799
99B		238A	10000
100		238B	10000
101		239A	10000
102		239B	7256
103		240	7986
104		241A	
105		241B	
106	10000	242	8259
107	10000	243A	2861
108		243B	10000
109A		244A	10000
109B		244B	10000
110A	10000	245	5512
110B	10000	246A	10000

111A		246B	4916
111B		246C	3399
112A		246D	6216
112B		247A	
113		247B	
114		248A	
115		248B	
116		249	6652
117		250	4888
118		251	10000
119		252	5265
120		253A	6848
121		253B	5139
122		254A	
123		254B	
124		255	10000
125		256	10000
126		257A	3738
127		257B	10000
128		258	8705
129		259	10000
130		260	
131		261A	10000
132		261B	10000
133		261C	10000
134		261D	10000
135		847	4937
136		848	7679
137		852	10000
138		853	10000
139		854	4380
140		855	6895
141		856	3564
142		857	2014

[00462] Se entiende que los ejemplos y modalidades aquí descritos son solo para fines ilustrativos y que se sugerirán modificaciones o cambios a los expertos en el arte, los cuales deberán incorporarse dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan al presente documento como referencia para todos los fines.