

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 906**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 15/10	(2006.01)
A61K 31/4985	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 11/16	(2006.01)	
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 13/08	(2006.01)	
A61P 13/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 12167114 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2489667**

54 Título: **Derivado de quinoxalina**

30 Prioridad:

13.12.2006 JP 2006336215

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.05.2015

73 Titular/es:

**ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome Minato-ku
Tokyo 108-8532, JP**

72 Inventor/es:

**OKADA, MAKOTO;
SATO, SHUICHIRO;
KAWADE, KENJI;
GOTANDA, KOTARO;
SHINBO, ATSUSHI;
NAKANO, YOUICHI y
KOBAYASHI, HIDEO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 536 906 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de quinoxalina

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinoxalina y a sus sales, que presentan actividad inhibitora de la fosfodiesterasa tipo 9 (PDE9) y son útiles como agentes de tratamiento de la disuria y similares.

Técnica anterior

10 La disuria puede dividirse en gran medida en trastornos de evacuación debidos a la incapacidad de orinar con suficiente fuerza en el momento de evacuar la vejiga, y trastornos de llenado de la vejiga debidos a la incapacidad para retener la orina durante el tiempo de llenado. Actualmente, el bloqueante α_1 se utiliza frecuentemente para el tratamiento del

15 trastorno de evacuación y el agente anticolinérgico, para el tratamiento de trastornos de llenado de la vejiga. Estos fármacos, sin embargo, adolecen de defectos tales como el efecto terapéutico insuficiente a largo plazo o reducción de la calidad de vida (CDV) provocada por efectos secundarios, y existe demanda del desarrollo de fármacos con nuevos mecanismos de actividad diferentes del enfoque convencional, por ejemplo, los fármacos que utilizan la actividad de apertura del canal de potasio, la actividad inhibitora de degradación de guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP).

20 El cGMP desempeña una función importante en episodios celulares muy diversos tales como la relajación de los músculos lisos, el control de las funciones de la memoria y el aprendizaje, la fotorreacción de la retina, la proliferación celular, la reacción inmunológica y similares. En las células normales, la síntesis de cGMP por el sistema monóxido de nitrógeno-(NO)-cGMP y la degradación de cGMP por el sistema PDE se mantienen en niveles equilibrados. Mientras que, en las células en varios estados de trastorno, la función del sistema NO-cGMP se reduce a producir bajo el nivel de

25 síntesis de cGMP en las células, mientras que el nivel de degradación de cGMP está inalterado. Por consiguiente, la concentración de cGMP en las células afectadas se vuelve baja. Cabe esperar, por consiguiente, que la prevención de la degradación de cGMP en las células para compensar la reducción en la concentración de cGMP intracelular sería útil para tratar o prevenir las enfermedades.

Aunque existen muchos tipos de PDE, los que hidrolizan específicamente a cGMP son el tipo 5 (PDE5), el tipo 6 (PDE6) y el tipo 9 (PDE9). De éstos, PDE9 presenta el valor mínimo de K_m (*J. Biol. Chemistry*, vol. 273, n° 25, 15559-15564 (1998)), tiene gran afinidad a cGMP y se considera que participa en la degradación de cGMP con significación especial.

30 Los derivados de pirazolopirimidina como compuestos que presentan actividad inhibitora de PDE9 están descritos en las publicaciones internacionales PCT opúsculo WO 03/037432, opúsculo WO 03/037899 y opúsculo WO 2004/018474, y se refiere a los derivados, por ejemplo, que son útiles para tratar enfermedades resistentes a la insulina o el trastorno del sistema circulatorio y para mejorar las funciones de percepción, aprendizaje y la memoria.

Sin embargo, no existe ninguna bibliografía que exponga la importancia de la acción inhibitora de PDE9 a la eficacia terapéutica en uropatía.

35 Por otra parte, *J. Med.Chem.*, 34, 2671-2677 (1991) describe derivados de quinoxalina con actividad inhibitora de PDE1 y actividad inhibitora de PDE4. Sin embargo, esta referencia no contiene ninguna descripción o sugerencia de que los derivados tengan actividad inhibitora de PDE9 o que la actividad inhibitora de PDE9 sea útil para el tratamiento de la disuria o enfermedades similares.

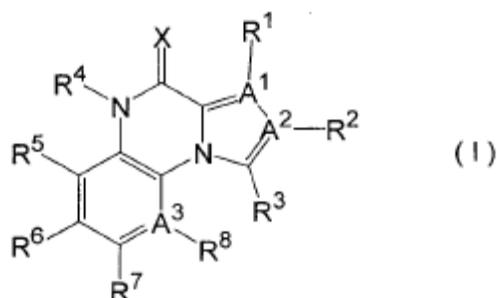
Compendio de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de quinoxalina que tienen actividad inhibitora de PDE9 y son útiles como agentes para el tratamiento de trastornos como por ejemplo la disuria.

40 Los inventores han descubierto, tras intensas actividades de investigación, que la inhibición de PDE9 es eficaz para tratar disurias tales como el síndrome de la vejiga hiperactiva, la polaquiuria, la incontinencia urinaria, la disuria en la hiperplasia prostática benigna y varias enfermedades en relación con el aparato urinario tal como la urolitiasis. Basándose en este descubrimiento, los autores han creado nuevos derivados de quinoxalina con actividad inhibitora de PDE9 que son útiles como agentes para el tratamiento de la disuria y enfermedades similares, y vienen a completar la

45 presente invención.

Según la presente invención, por consiguiente, se proporcionan los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I)



en la fórmula,

- 5 R^1 representa alquilo C_{1-6} ,
 R^2 falta,
 R^3 representa alquilo C_{1-9} , que está sustituido con carboxi; o cicloalquilo C_{5-7} ,
 R^4 representa hidrógeno; hidroxil; alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino, amido, carbamoil u oxo; o amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoil, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico,
10 R^5 representa hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino, amido, carbamoil u oxo; ciano o nitro,
15 R^6 y R^7 cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoil, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoil, oxo,
20 grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoil); ciano; amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} y alquinoil C_{2-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , el alquenoil C_{2-6} y el alquinoil C_{2-6} pueden estar además sustituidos independientemente uno de otro con, hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino, amido, carbamoil, oxo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), alcanoil, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoil); cada grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro,
25 con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino, amido, carbamoil, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , amido o carbamoil; COR^9 o SO_2R^9 ,
30 R^8 representa hidrógeno,
35 R^9 representa hidrógeno; hidroxil; cada alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} o alcoxi C_{1-6} . está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoil, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoil); amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , alquinoil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , el alquenoil C_{2-6} , el alquinoil C_{2-6} y el alcoxi C_{1-6} pueden estar además sustituidos, independientemente uno de otro con,
40 hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxil, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoil, amino, amido, carbamoil, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de
45

halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o cada grupo aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo o pirazol-1-ilo, puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo),

X representa O,

15 A¹ representa C, A² representa N y A³ representa C, o una de sus sales.

En la presente memoria, "C₁₋₆", "C₁₋₉", "C₂₋₆", "C₂₋₉" y "C₅₋₇" significan que el número de átomos de carbono del grupo al que dicho prefijo está unido está comprendido en el intervalo numérico dado.

20 "Alquilo C₁₋₆" puede ser de cadena lineal o ramificada, cuyos ejemplos comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. De éstos, se prefieren etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo. También "alquilo C₁₋₉" puede ser de cadena lineal o ramificada, cuyos ejemplos específicos comprenden, además de los ilustrados anteriormente grupos alquilo C₁₋₆, 1-etil-n-propilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, 2-etil-1,1-dimetil-n-butilo, 1,2,3-trimetil-n-butilo, 1,5-dimetil-n-heptan-3-ilo y similares. De éstos, se prefieren los grupos alquilo C₅₋₉, en especial, 1-etil-n-propilo. "Alquilo C₂₋₆" comprende los ilustrados anteriormente alquilo C₁₋₆ exceptuando metilo, entre los que se prefieren etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo.

25 "Alqueno C₂₋₆" contiene uno o más dobles enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 2-metilalilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo y similares, entre los que se prefieren vinilo, alilo e isopropenilo. También "alqueno C₂₋₉" contiene uno o más dobles enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos, además de los ilustrados anteriormente alqueno C₂₋₆, 30 1-heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo y similares.

"Alquino C₂₋₆" contiene uno o más triples enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos etinilo, propinilo, 1-pentinilo y similares, siendo preferido entre éstos etinilo. También "alquino C₂₋₉" contiene uno o más triples enlaces en posición o posiciones opcionales y puede ser de cadena lineal o ramificada, comprendiendo los ejemplos específicos, además de los ilustrados anteriormente alquino 35 C₂₋₆, 1-heptinilo, 4-etilheptan-5-inilo y similares.

"Alcoxi C₁₋₆" se refiere a grupos oxo (O) sustituidos con alquilo C₁₋₆, cuyos ejemplos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares. De éstos, se prefieren metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi.

40 "Acilo" se refiere a grupos carbonilo (C=O) sustituidos con grupos adecuados. Por ejemplo, pueden nombrarse alquilcarbonilo C₁₋₆, amido, carbamoilo y similares.

"Cicloalquilo C₃₋₈" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, entre los que se prefieren ciclohexilo y cicloheptilo. También "Cicloalquilo C₃₋₈" comprende ciclohexilo y cicloheptilo.

"Halógeno" comprende flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose especialmente flúor, cloro y bromo.

45 "Haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno" significa alquilo C₁₋₆ según la definición dada anteriormente, que están sustituidos con 1 a 9 átomos de halógeno iguales o diferentes, cuyos ejemplos comprenden fluorometilo, trifluorometilo, 1,2-dicloroetilo, 1-cloro-2-bromoetilo, pentabromoetilo, heptafluoropropilo, 1-cloro-n-propilo, 2-bromo-2-metiletilo, 3-cloro-n-pentilo, 2-bromo-3-cloro-n-hexilo y similares. De éstos, se prefieren alquilo C₁₋₂ sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno iguales o diferentes. También "haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno" significa grupos oxo (O) sustituidos con "haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno" citado anteriormente.

50 "Grupo carbocíclico" en las definiciones de R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ en la fórmula (I) abarca los grupos carbocíclicos saturados definidos anteriormente y los grupos carbocíclicos aromáticos pertenecientes al arilo como se definió anteriormente, y "grupo heterocíclico" en las definiciones de R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ en la fórmula (I) abarca los grupos heterocíclicos saturados definidos anteriormente y los grupos heterocíclicos aromáticos pertenecientes al arilo como se definió anteriormente.

Un grupo de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R⁴ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo u oxo. En especial, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

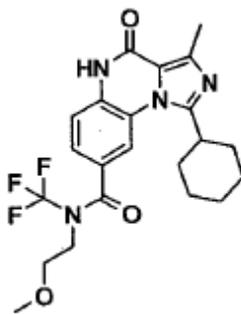
- 5 Otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de fórmula (I) en la que A³ representa C y tanto R⁵ como R⁸ representan hidrógeno.

Todavía otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de fórmula (I) en la que R⁶ es halógeno; alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o COR⁹, y R⁹ representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí los grupos alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden estar además sustituidos, independientemente uno de otro con, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o cada grupo aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo o pirazol-1-ilo, puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico pueden además estar sustituidos con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo). En especial, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R⁶ representa halógeno; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno; o COR⁹, y R⁹ representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes o el grupo o los grupos alquilo C₁₋₆ o piperazin-1-ilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆ puede además estar sustituido con hidroxilo).

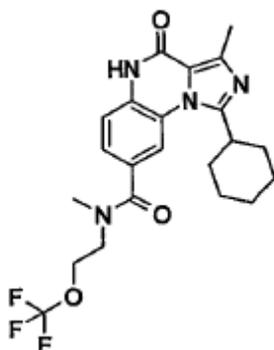
- 35 Un grupo diferente de compuestos preferidos en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R⁷ es halógeno; o alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico pueden además estar sustituidos con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo). De éstos, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula (I) en la que R⁷ representa halógeno o alcoxi C₁₋₆.

Como ejemplos típicos de los compuestos de la fórmula (I) que ofrece la presente invención, además de los mostrados en los últimos ejemplos adjuntos, pueden nombrarse los siguientes:

- 45 1-ciclohexil-N-(2-metoxietil)-3-metil-4-oxo-N-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



- 1-ciclohexil-N,3-dimetil-4-oxo-N-(2-trifluorometoxietil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



y similares.

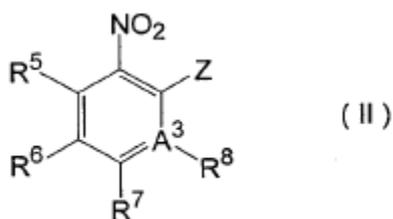
- Los compuestos de fórmula (I) en la presente invención pueden estar presentes en forma de sus sales, dependiendo del tipo de sustituyente(s). Como sales, por ejemplo, las sales metálicas alcalinas tales como las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de litio y similares; las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio, las sales de magnesio y similares; sales con bases orgánicas tales como trietilamina, dicitclohexilamina, pirrolidina, morfolina, piridina y similares; sales de amonio; sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico y similares. De estas sales, se prefieren especialmente las sales farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, por el siguiente método (a). Para las condiciones especiales, tales como las de reacción, debería hacerse referencia a los ejemplos que aparecen después.

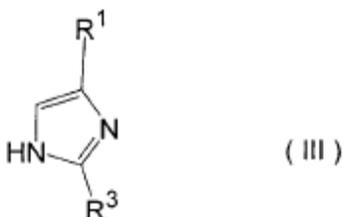
Método (a): Preparación de los compuestos de fórmula (I) con armazón de imidazoquinoxalina

- 15 Los compuestos de fórmula (I) en la que A^1 representa C y A^2 representa N, es decir, derivados de imidazoquinoxalina de la fórmula siguiente,

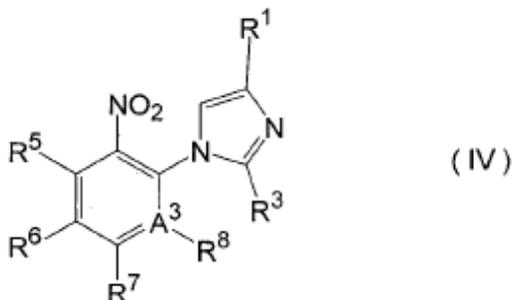
en la que R^1 , R^3 - R^8 , A^3 y X tienen los significados previamente definidos, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de fórmula,



- 20 en la que R^5 - R^8 y A^3 tienen los significados previamente definidos y Z representa halógeno, con compuestos de imidazol de fórmula,



en la que R¹ y R³ tienen los significados previamente definidos, para obtener los compuestos de la fórmula,



- 5 en la que R¹, R³, R⁵-R⁸ y A³ tienen los significados previamente definidos, reduciendo los grupos nitro en los compuestos resultantes de la fórmula (IV) a grupos amino, aislando los productos donde sea necesario, sometiéndoles a continuación a la reacción de cierre del anillo utilizando carbodiimidazol, y, cuando sea necesario, introduciendo en éste R⁴ además de hidrógeno.

Por lo tanto pueden prepararse los compuestos de fórmula (I-a) de la presente invención, es decir, los compuestos de fórmula (I).

- 10 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de imidazol de fórmula (III) en el método (a) anterior puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; o éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares; en presencia de álcalis tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio y similares, a temperaturas comprendidas en un intervalo desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente de 50 a 120°C.
- 15 La relación de utilización del compuesto de imidazol de fórmula (III) al compuesto de fórmula (II) no está especialmente limitada, pero generalmente es conveniente utilizar al menos 1 mol, preferiblemente en un intervalo de 1,05 a 5 moles, entre otros 1,2 a 2 moles, del compuesto de imidazol de fórmula (III) por mol del compuesto de fórmula (II). Además los álcalis pueden utilizarse dentro de un intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto de fórmula (II).
- 20 La reducción de nitro a amino en el compuesto resultante de fórmula (intervalo) puede realizarse siguiendo los medios conocidos propiamente dichos, por ejemplo, en amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares; o alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol y similares; en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono o similar; en atmósfera de hidrógeno entre 0 y 80°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 50°C.
- 25 La relación de utilización del catalizador al compuesto de fórmula (IV) no está especialmente limitada, aunque generalmente el catalizador puede utilizarse en un intervalo comprendido aproximadamente entre 0,01 y 1 mol, por mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción de cierre del anillo posterior utilizando carbonildiimidazol puede realizarse siguiendo el método conocido propiamente dicho, por ejemplo, en hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; o éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, a temperaturas comprendidas en un intervalo desde
- 30 la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, preferiblemente desde la temperatura ambiente a 80°C. La relación de utilización del carbonildiimidazol en esta ocasión no está especialmente limitada, aunque generalmente es conveniente utilizar al menos 1 mol, preferiblemente en un intervalo entre 1,1 y 5 moles, entre otros, 1,2 a 2 moles de carbonildiimidazol, por mol de compuesto nitro de fórmula (intervalo) en la reacción anterior.
- 35 Por otra parte, la introducción de R⁴ aparte de hidrógeno en los compuestos de fórmula (I-a) en los que R⁴ es hidrógeno puede llevarse a cabo por métodos conocidos propiamente dichos, por ejemplo, por reacción de N-alkilación utilizando compuestos sustituidos con halógeno y álcalis.

En las reacciones del método (a), estos compuestos de fórmulas (II) y (III) que se utilizan como materiales de partida están disponibles en el mercado o, aun cuando son compuestos novedosos, pueden sintetizarse fácilmente a partir de compuestos conocidos o sintetizarse fácilmente remitiéndose a los ejemplos de producción que aparecen después.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que se producen por el método (a) pueden aislarse de las mezclas de reacción y purificarse por medios conocidos propiamente dichos, por ejemplo, recristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y similares.

Estos derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) o una de sus sales ofrecida por la presente invención presentan potente actividad inhibidora de PDE9, y son útiles para agentes terapéuticos y de tratamiento de

5 enfermedades asociadas a la degradación de cGMP por PDE9, por ejemplo, síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia prostática benigna, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.

Entre los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) o sus sales que ofrece la presente invención, los que presentan ligera actividad inhibitora de PDE5 además de su actividad inhibitora de PDE9 cabe esperar que consigan también los efectos funcionales basados en la actividad inhibitora de PDE5.

10 La actividad inhibitora de PDE9 y la actividad inhibitora de PDE5 de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y sus sales se demuestran mediante los experimentos siguientes.

(1) Medición de la actividad inhibitora de PDE9

1) Preparación de la proteína PDE9 recombinante humana

15 Basándose en la secuencia de bases de las hPDE9A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: AF048837), se amplió el fragmento hPDE9A1 por reacción en cadena de la polimerasa en las condiciones siguientes, utilizando la secuencia siguiente (Amasham Pharmacia Biotech) como cebador y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con Pfu Turbo DNA polymerase (STRATAGENE):

cebador hPDE9-5A: CCTAGCTAGCCACCATGGGATCCGGCTCCTCC

cebador hPDE9-3A: TTTTCCTTTTTGCGGCCGCTTATTAGGCCACAGTCTCCTTCACTG

20 Condiciones de la RCP: [95°C, 5 min] x 1 ciclo, [95°C, 1 min], (58°C, 2 min), (72°C, 3 min) x 25 ciclos, [72°C, 10 min] x 1 ciclo

El fragmento hsPDE9A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con NheI y NotI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitirle servir como vector de expresión de PDE9 humana.

25 *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE9 humana se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE9 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamidina, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µ/ml de Pepstatina A, 1 µ/ml de Leupeptina, 5 mmol/l de EDTA) y se centrifugaron a 4°C, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE9 recombinante humana.

30 2) Medición de la actividad inhibitora de PDE9

A 150 µl de solución de tampón B (70 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 16,7 mmol/l de MgCl₂, 33,3 nmol/l de [³H]-cGMP) que contiene [³H]-cGMP (actividad específica = 244,2 Gbq/mmol) a una concentración de 33,3 nmol/l, se añadieron bajo enfriamiento con hielo 50 µl de una solución del compuesto que va a evaluarse (formada al disolver el compuesto en DMSO y diluyéndola con agua destilada a una concentración de DMSO de 5%) y 50 µl de la solución de proteína PDE9 preparada anteriormente, diluida con tampón C (40 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,5, 15 mmol/l de benzamidina, 15 mmol/l de 2-mercaptoetanol, 1 µ/ml de Pepstatina A, 1 µ/ml de Leupeptina) por 1.500X. Esta solución mezclada se incubó a 30°C durante 30 minutos y la reacción enzimática de PDE9 se terminó calentando el sistema en agua hirviendo durante 90 segundos. Volviendo el sistema a la temperatura ambiente, se añadieron 50 µl de veneno de serpiente (SIGMA: 1 mg/ml), seguido de incubación durante 10 minutos a 30°C, para convertir el [³H]-5'-GMP producido en la reacción anterior en [³H]-guanosina. Esta solución de reacción se pasó a través de una columna rellena con 1 ml de resina de intercambio catiónico activada con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (resina Bio-Rad AG50W-X4, tamaño de malla 200-400) y se retiró del sustrato sin reaccionar ([³H]-cGMP) por elución con 12 ml de agua destilada. Acto seguido la [³H]-guanosina se eluyó con 3 ml de 3 mol/l de amoníaco acuoso y su actividad de radiación se midió con un contador de centelleo líquido.

45 La inhibición de PDE9 del compuesto probado puede calcularse mediante la fórmula siguiente:

$$\left[\left(1 - \frac{\text{actividad de radiación cuando se utiliza un compuesto de ensayo}}{\text{actividad de radiación en la prueba de control}} \right) \times 100 \right].$$

A partir del porcentaje de inhibición a varios niveles de concentración de cada compuesto ensayado, puede determinarse su valor de CI₅₀ frente a PDE9. Los resultados se muestran en la tabla A proporcionada más adelante.

(2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

1) Preparación de la proteína PDE5 recombinante humana

Basándose en la secuencia de bases de las hspDE5A1 registrada con la base de datos GenBank (n° de registro: Nm-001083), se amplió el fragmento hPDE5A1 por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en las condiciones siguientes, utilizando la secuencia siguiente (SIGMA GENOSYS) como cebador y y la biblioteca de ADNc MATCHMAKER de próstata humana (CLONTECH) como ADN plantilla, con KDD más DNA polymerase (TOYOBO):

cebador hPDE5-5' E: CGGAATTCCAACCATGGAGCGGGC

cebador hPDE5-3': GCTCTAGATCAGTCCGCTTGGCCTGG

Condiciones de la RCP: [94°C, 2 min] x 1 ciclo, [94°C, 30 s], (65°C, 30 s), (68°C, 3 min) x 25 ciclos, [68°C, 6 min] x 10 1 ciclo

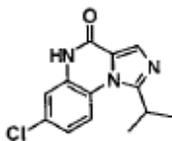
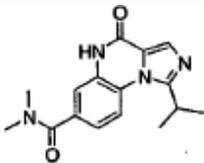
El fragmento hspDE5A1 obtenido de este modo se administró en un tratamiento enzimático restringido con XbaI y EcoRI, y a continuación se insertó en el vector de expresión pcDNA 3.1(+) (Invitrogen) para permitir que sirva como vector de expresión de PDE5 humana.

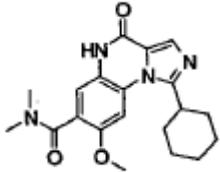
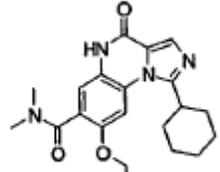
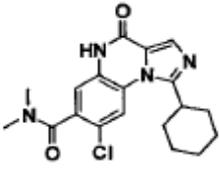
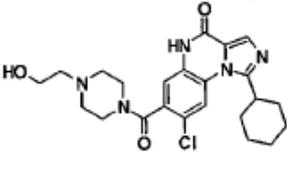
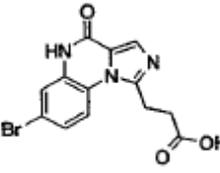
15 *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE5 humana se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE5 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado con hielo y se centrifugaron a 4°C, 14.000 x g durante 10 minutos. Se aisló el sobrenadante para proporcionar solución de proteína PDE5 recombinante humana.

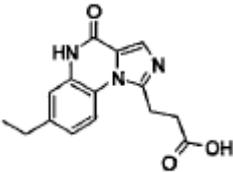
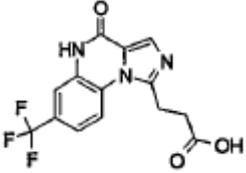
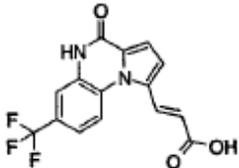
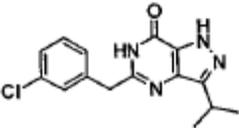
2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

20 Por un método similar al de medición de la actividad inhibidora de PDE9, se midió la actividad inhibidora de PDE5 de cada uno de los compuestos de ensayo, se calculó en porcentaje de inhibición y se determinó el valor de CI₅₀ frente a PDE5. Los resultados se muestran en la tabla A siguiente, simultáneamente con la actividad inhibidora de compuesto frente a PDE9. En la tabla A siguiente y en la tabla B que aparece después, el compuesto del Ejemplo 1 de referencia es el único compuesto cuya actividad farmacológica se describe en el opúsculo de la publicación internacional
25 procedente de WO 03/37432.

Tabla A

Compuesto	Fórmula estructural	Actividad inhibidora (valor de CI ₅₀)	
		PDE9	PDE5
Ejemplo 6*		10	1.259
Ejemplo 9*		42	> 10.000

Ejemplo 70*		1,2	> 10.000
Ejemplo 82*		3,4	> 10.000
Ejemplo 85*		3,0	> 10.000
Ejemplo 86*		8,0	7.544
Ejemplo 180*		3,0	2.814

Ejemplo 185*		2,0	> 10.000
Ejemplo 187*		2,0	6.371
Ejemplo 189*		8,0	4.561
Ejemplo de referencia 1		8,0	1.337

* no según la presente invención

(3) Investigación de la actividad inhibidora de PDE9 en el modelo patológico de disuria

5 A cobayas hembra Hartley de tres a cuatro semanas (Japan SLC, Inc.) se les practicó laparotomía bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg i.p.) y en su uretra en la parte periférica 1 a 2 mm del cuello de la vejiga, se colocó a cada uno un tubo de polietileno de 1,4 mm de ancho y 2,0 mm de diámetro interno. Después de cerrar la herida, los cobayas se criaron durante al menos 3 semanas para producir el modelo de obstrucción de la uretra en los cobayas en los que se observó la aparición de una subida de presión intravesical (contracción desinhibida) no acompañada de micción ni orina residual.

10 El modelo se cateterizó bajo anestesia con uretano (1 g/kg i.p.) en el vértice de la vejiga urinaria y la vena yugular derecha para cistouretrografía y administración intravenosa, respectivamente. El otro extremo del catéter de la vejiga se conectó a un transductor de presión y la bomba de infusión mediante una llave de paso de tres vías, y se infundió continuamente solución salina fisiológica en la vejiga mediante la bomba de infusión a un caudal de 0,4 ml/min. Para provocar el reflejo miccional. Inmediatamente después de provocar el reflejo miccional, se interrumpió la infusión de solución salina fisiológica en la vejiga. La presión intravesical en el momento de provocar el reflejo miccional se midió

con el transductor de presión, y se registró el cistoureterograma obtenido con un registrador de pluma. La orina evacuada se recogió en un platillo de pesada de tipo desechable y se determinó su peso. Además la solución salina fisiológica que quedaba en la vejiga se succionó con jeringuilla a través del catéter vesical y se midió el volumen de orina residual. Las operaciones de suspensión de la infusión de solución salina fisiológica en el momento de la provocación del reflejo miccional, y aproximadamente 1 minuto después de reanudar la infusión de solución salina fisiológica para provocar el reflejo miccional se repitieron varias veces (generalmente 4 veces) para estabilizar el reflejo miccional.

Después de estabilizar el reflejo miccional, una solución del compuesto (preparada disolviendo el compuesto o una de las sales del ácido metansulfónico en DMSO o diluyéndola con solución salina fisiológica o agua destilada) o se administró solución salina fisiológica en vena a un volumen de 10 ml/kg durante 4 minutos, y simultáneamente se repitieron las operaciones del reflejo miccional descritas anteriormente hasta pasados 30 minutos después del inicio de la administración, mientras se medía la presión intravesical y los volúmenes de micción y orina residual. Además se registró la frecuencia de la aparición de contracciones desinhibidas durante las operaciones descritas anteriormente. En la tabla B siguiente se muestran los valores medios de la frecuencia de la aparición de contracciones desinhibidas y el volumen de orina residual en el experimento utilizando varios cobayas.

15 Tabla B

Compuesto	Dosis (i.v., mg/kg)	Frecuencia de aparición de contracciones desinhibidas (veces/min)			Volumen de orina residual (ml)		
		Antes de la administración	Después de la administración	Cambio cuantitativo	Antes de la administración	Después de la administración	Cambio cuantitativo
Solución salina fisiológica	-	1,25	1,49	+0,24	1,25	1,10	-0,15
Ejemplo 6* (ácido metansulfónico)	0,1	1,20	1,82	+0,62	0,25	0,13	-0,12
	1	1,20	1,97	+0,77	0,25	0,47	0,22
	3	1,20	0,68	-0,52	0,25	0,21	-0,04
Ejemplo 9* (ácido metansulfónico)	0,3	2,09	1,45	-0,64	0,43	0,11	-0,32
	3	2,09	0,99	-1,10	0,43	0,63	+0,20
	10	0,57	0,00	-0,57	0,37	0,03	-0,34
Ejemplo de referencia 1	0,1	1,36	0,91	-0,45	0,88	1,18	+0,30
	1	1,36	1,03	-0,33	0,88	1,02	+0,14
	3	1,60	1,09	-0,51	0,95	1,00	+0,05

* no según la presente invención

Como se demuestra en la tabla B anterior, los compuestos utilizados en el agente de tratamiento presentaban también un efecto significativo de reducción del volumen de orina residual.

Por lo tanto los derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) de esta invención o sus sales pueden administrarse en forma de inhibidor de PDE9 o inhibidor de PDE9 presentando simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5, para la terapia o el tratamiento de enfermedades asociadas a PDE9 de la especie humana y otros mamíferos, por vía oral o parenteral (p. ej., inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración rectal, administración percutánea y similares). Cuando la PDE5 está inhibida, se provoca la relajación de la uretra, y por consiguiente los compuestos de la presente invención cabe esperar que actúen también para reducir el volumen de orina residual, cuando tienen simultáneamente ligera actividad inhibidora de PDE5.

- Los fármacos de la presente invención pueden formularse, junto con excipientes atóxicos, alguna de las formas de preparación tales como sólidas (p. ej., comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, gránulos, polvos, gránulos finos, píldoras, grageas y similares); semisólidas (p. ej., supositorios, pomadas y similares); o líquidas (p. ej., inyectables, emulsiones, suspensiones, lociones, pulverizadores y similares). Como excipientes atóxicos útiles para dichas formulaciones pueden nombrarse, por ejemplo, almidón, gelatina, glucosa, lactosa, fructosa, maltosa, carbonato de magnesio, talco, estearato de magnesio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o una de sus sales, goma arábiga, polietilenglicol, éster alquílico del ácido p-hidroxibenzoico, jarabes, etanol, propilenglicol, vaselina, Carbowax, glicerina, cloruro sódico, sulfito sódico, fosfato sódico, ácido cítrico y similares. Estos fármacos pueden contener además otros fármacos terapéuticamente útiles.
- 10 El contenido de los compuestos de fórmula (I) en estos fármacos difiere dependiendo de factores tales como la forma de preparación y la vía de administración, aunque generalmente los compuestos pueden estar contenidos a una concentración de 0,1 a 50% en peso en formas sólida y semisólida, y de 0,05 a 10% en peso, en forma líquida.

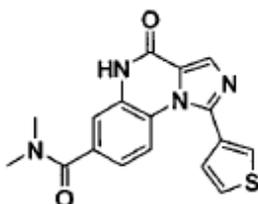
- Las dosis de los compuestos de fórmula (I) son variables en amplios intervalos según el tipo de animales de sangre caliente que deben tratarse, principalmente de la especie humana, el tipo de enfermedad implicada, la vía de administración, la gravedad de los síntomas, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente. Mientras que, generalmente cada una puede estar comprendida en el intervalo de 0,01 a 5 mg/kg, preferiblemente de 0,02 a 2 mg/kg, al día, es posible obviamente administrar dosis menores al límite inferior anterior o mayores del límite superior anterior, según la gravedad de los síntomas de cada uno de los pacientes, el diagnóstico del doctor y así sucesivamente, como se ha dicho anteriormente. Cada dosis puede administrarse una vez al día o dividida varias veces al día.

20 Ejemplos

En lo sucesivo la presente invención se explica más específicamente, haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos de producción y al ejemplo de formulación.

Ejemplo 4 (para comparación y/o referencia solamente)

N,N-dimetil-4-oxo-1-(3-tienil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida



25

Se mezclaron 759 mg de 3-amino-N,N-dimetil-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]-benzamida, que se sintetizó en el Ejemplo de producción 4, 591 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 13 ml de 1,2-diclorobenceno y se calentaron a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se dejó enfriar y a partir del mismo se destiló el disolvente, seguido de purificación en cromatografía en columna de gel de sílice. El producto se continuó purificando mediante suspensión térmica en 10 ml de acetona para proporcionar 461 mg del compuesto del título.

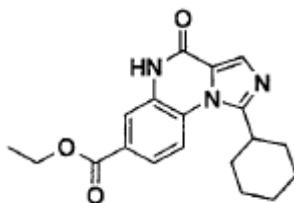
30

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 2,8-3,1 (6H, m), 7,04 (1H, dd, J=2,0, 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,41 (1H, dd, J=1,2, 5,0 Hz), 7,85 (1H, dd, J=2,9, 4,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,04 (1H, dd, J=1,2, 3,1 Hz), 11,56 (1H, br s).

MS (m/z): 338 (M^+).

Ejemplo 57 (para comparación y/o referencia solamente)

- 35 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo



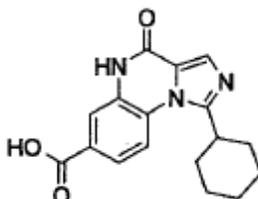
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo como se sintetizó en el Ejemplo de producción 26, mediante las operaciones similares al Ejemplo 4.

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,2-2,5 (1H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,4-1,9 (7H, m), 2,07 (2H, br d, $J=12,3$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,35 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,48 (1H, br s).

MS (m/z): 339 (M^+).

Ejemplo 58 (para comparación y/o referencia solamente)

Ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico



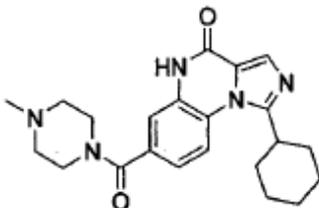
10 Se mezclaron 3,33 g de 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo sintetizado como en el Ejemplo 57 anterior, 14 ml de etanol y 29,4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se calentó a reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se dejó enfriar y su pH se ajustó a 7 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron por calentamiento a presión reducida para proporcionar 2,96 g del compuesto del título.

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, br d, $J=12,7$ Hz), 3,3-3,6 (1H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 11,36 (1H, br s).

MS (m/z): 311 (M^+).

Ejemplo 59 (para comparación y/o referencia solamente)

1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalin-7-il)carbonil]-4-metilpiperazina



20

Se mezclaron 218 mg de ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado como en el Ejemplo 58 anterior, 85 μl de N-metilpiperazina, 161 mg de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 17 mg de 4-dimetilaminopiridina, 4,8 ml de piridina y 202 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agitó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Después de destilar el disolvente, se añadieron acetato de etilo, tetrahidrofurano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Una vez destilado el disolvente, se obtuvieron 67 mg del compuesto del título en el momento de la recristalización en éter dietílico.

25 ^1H -NMR(DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,07 (2H, br d, $J = 12,0$ Hz), 2,21 (3H, s), 2,2-2,5 (4H, m), 3,1-3,8 (5H, m), 7,31 (1 H, dd, $J=1,7, 8,7$ Hz), 7,35 (1 H, d, $J=1,9$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$), 11,44 (1H, br s).

30 MS(m/z): 393 (M^+).

Ejemplo 77

1-ciclohexil-8-metoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxilato de metilo

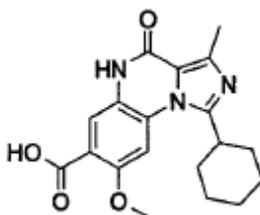
El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-amino-4-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 30, mediante las operaciones similares al Ejemplo 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,86 (2H, br d, $J=12,3$ Hz), 2,13 (2H, br d, $J=13,5$ Hz), 2,53 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,48 (1H, s), 7,66 (1H, s), 11,09 (1H, br s).

MS(m/z): 369 (M^+).

Ejemplo 78

Ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico



10

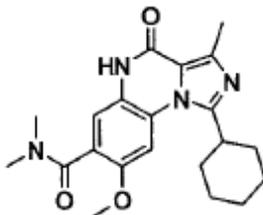
El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-ciclohexil-8-metoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxilato de metilo sintetizado como en el Ejemplo 77 anterior, mediante las operaciones similares al Ejemplo 58.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,86 (2 H, br d, $J=13,1$ Hz), 2,13 (2H, br d, $J=12,7$ Hz), 2,54 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,46 (1H, s), 7,66 (1H, s), 11,07 (1H, br s), 12,81 (1H, br s).

- 15 MS(m/z): 355 (M^+).

Ejemplo 79

1-ciclohexil-8-metoxi-N,N-3-trimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



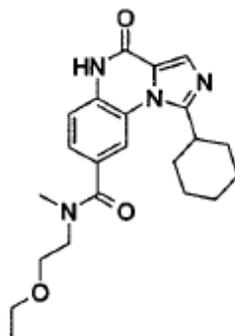
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado como en el Ejemplo 78 anterior, mediante las operaciones similares al Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,88 (2H, br d, $J = 13,1$ Hz), 2,17 (2H, br d, $J = 12, 3$ Hz), 2,62 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,5-3,7 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,14 (1H, s), 7,44 (1H, s), 11,42 (1H, br s).

- 25 MS(m/z): 382(M^+).

Ejemplo 123 (para comparación y/o referencia solamente)

1-ciclohexil-N-(2-etoxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



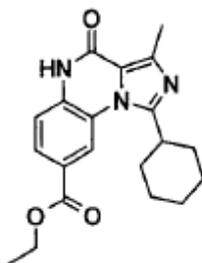
Se mezclaron 2,51 g de 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-N-metilbenzamida sintetizada en el
 5 Ejemplo de producción 50, 1,32 g de 1,1'-carbonildiimidazol y 32 ml de clorobenceno, y bajo atmósfera de nitrógeno, la temperatura exterior del reactor se calentó a 150°C durante 16 horas. Dejando enfriar el líquido de reacción, el disolvente se separó por destilación del mismo. Al residuo se añadieron acetato de etilo y salmuera y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Una vez separado por destilación el disolvente se cristalizó el residuo en éter metil-terc-butílico. Continuando
 10 la suspensión térmica de los cristales en acetato de etilo para su purificación, se obtuvieron 993 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 6): 1,0-1,2 (3H, m), 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,85 (2H, br d, J=13,1 Hz), 2,08 (2H, br d, J=13,1 Hz), 3,04 (3H, s), 3,2-3,7 (7H, m), 7,36 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,89 (1H, d, J=1,2 Hz), 11,51 (1 H, br s).

15 MS(m/z): 396(M⁺).

Ejemplo 139

1-ciclohexil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de etilo



El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato sintetizado como en el
 20 Ejemplo de producción 76 mediante las operaciones similares al Ejemplo 123.

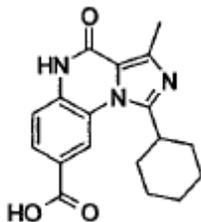
¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,89 (2H, br d, J=13,1 Hz), 2,09 (2H, br d, J= 12,7 Hz), 2,54 (3H, s), 3,2-3,4 (1H, m), 4,35 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,5Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,5, 8,5Hz), 8,43 (1H, br s), 11,46 (1H, br s).

MS(m/z): 353(M⁺).

25

Ejemplo 140

Ácido 1-ciclohexil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico



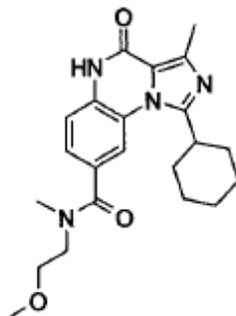
El compuesto del título se obtuvo a partir del 1-ciclohexil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de etilo sintetizado como en el Ejemplo 139 anterior, mediante las operaciones similares al Ejemplo 58.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, br d, $J=13,1$ Hz), 2,09 (2H, br d, $J = 12,3$ Hz), 2,54 (3H, s), 3,2-3,4 (1H, m), 7,34 (1 H, d, $J=8,5$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,45 (1H, br s), 11,43 (1 H, br s), 13,04 (1 H, br s).

MS(m/z): 325(M^+).

10 Ejemplo 141

1-ciclohexil-N-(2-metoxietil)-N,3-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



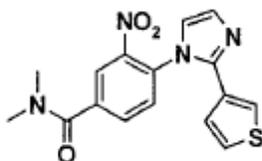
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado como en el Ejemplo 140 anterior, mediante las operaciones similares al Ejemplo 59.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1, 6-1, 9 (3H, m), 1,85 (2H, br d, $J=12,7$ Hz) 2,06 (2H, br d, $J = 12,7$ Hz), 2,54 (3 H, s), 3,03 (3 H, s), 3,1-3,4 (4H, m), 3,4-3,8 (4H, m), 7,31 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 1, 2, 8,1$ Hz), 7,81 (1H, br s), 11,28 (1H, br s).

MS(m/z): 396(M^+).

Ejemplo de producción 3

20 N,N-dimetil-3-nitro-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida



Se mezclaron 1,06 g de 4-fluoro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida, 747 mg de 2-(3-tienil)-1H-imidazol sintetizado como en el Ejemplo de producción 2 anterior, 1,37 g de carbonato de potasio y 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y su temperatura exterior se calentó a 100°C durante 6,5 horas. El líquido de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de

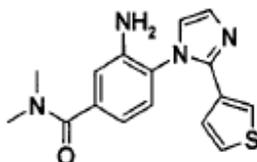
etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 1,30 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 2,9-3,3 (6H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,09 (1 H, dd, $J = 1,2, 5,0$ Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7, 52 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

5 MS (m/z): 342(M^+).

Ejemplo de producción 4

3-amino-N,N-dimetil-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida



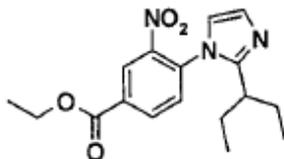
10 A 1,60 g de N,N-dimetil-3-nitro-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida, se añadieron 5,8 ml de ácido acético y 5,8 ml de agua y se disolvieron con agitación. A la solución de 3,25 g de hiposulfito sódico al 85% se añadió poco a poco, seguido de calentamiento a reflujo durante 3,3 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, al que se añadió acetato de etilo, y a continuación se añadió poco a poco amoniaco acuoso al 25% para hacer la misma débilmente alcalina. Se añadió tetrahidrofurano con lo que se recuperó la capa orgánica, que se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación se obtuvieron 769 mg del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 2,8-3,3 (6H, m), 3,72(2H, br s), 6,82 (1H, dd, $J=1,7, 7,9$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,0- 7,3 (4H, m), 7,34 (1H, dd, $J=1,2, 5,4$ Hz).

MS (m/z): 312 (M^+).

Ejemplo de producción 15

20 4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il]-3-nitrobenzoato de etilo



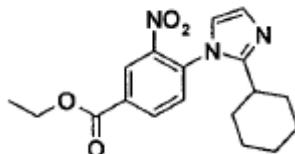
25 Se mezclaron 9,16 g de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo, 5,94 g de 2-(1-etilpropil)-1H-imidazol, 11,2 ml de N,N-diisopropiletilamina y 86 ml de acetonitrilo y se calentó a reflujo durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. A partir del líquido de la reacción el disolvente se separó por destilación, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se hizo débilmente alcalino con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 13,16 g del compuesto del título.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,75 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,5-1,8 (4H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 4,47 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 1, 5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,37 (1H, dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

MS (m / z): 331 (M^+).

Ejemplo de producción 25

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo



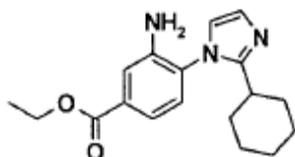
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 15.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,45 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,48 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

MS (m / z): 343 (M^+).

Ejemplo de producción 26

10 3-amino-4-(2-ciclohexil-1 H-imidazol-1-il)benzoato de etilo



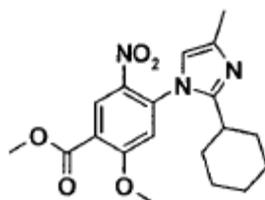
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 25 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,5-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,68 (2H, br s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,0- 7,2 (2H, m), 7,4-7,6 (2H, m).

MS (m/z): 313 (M^+).

Ejemplo de producción 29

4-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo



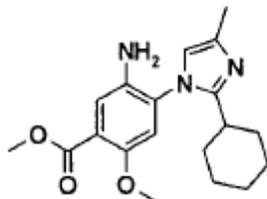
20 El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2, 25 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,54 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 6, 89 (1H, s), 8,62 (1H, s).

MS (m/z): 373 (M^+).

Ejemplo de producción 30

5-amino-4-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo



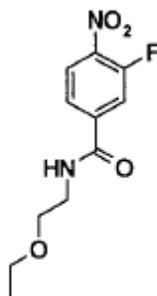
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-ciclohexil-4-metil-imidazol-1H-1-il)-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 29 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,26 (3H, s), 2,3-2,5 (1H, m), 3,39 (2H, br s), 3,80 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,55 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,27 (1H, s).

MS (m/z): 343 (M^+).

Ejemplo de producción 47

10 N-(2-etoxietilo)-3-fluoro-4-nitrobenzamida



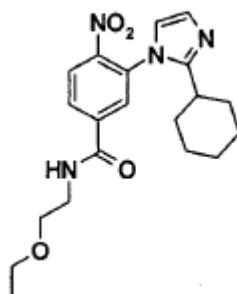
Se mezclaron 5,55 g de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico, 3,15 ml de 2-etoxietilamina, 5,23 ml de N,N-diisopropiletilamina, 8,63 g de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 5,96 g de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado y 77 ml de acetonitrilo y se agitó durante 19 horas. El líquido de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, por el orden indicado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 6,86 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,4-3,8 (6H, m), 6,57 (1H, br s), 7,65 (1H, dd, $J = 0,8, 8,5$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 1,9, 11,2$ Hz), 8,12 (1H, dd, $J = 7,3, 8,5$ Hz).

20 MS (m/z): 257 ($M^+ + 1$).

Ejemplo de producción 48

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-4-nitrobenzamida



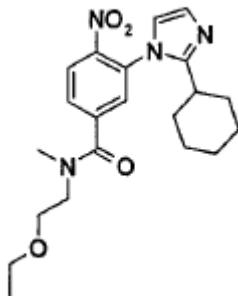
El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(2-etoxietil)-3-fluoro-4-nitrobenzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 47 anterior, por las operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,21 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2- 2,4 (1H, m), 3,55 (2H, q, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,6-3,8 (4H, m), 6,75 (1H, br s), 6,84 (1H, d, $J = 1, 5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 1, 2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 1, 9$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 1, 9, 8,5$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,5\text{Hz}$).

MS (m/z): 386 (M^+).

Ejemplo de producción 49

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-N-metil-4-nitrobenzamida



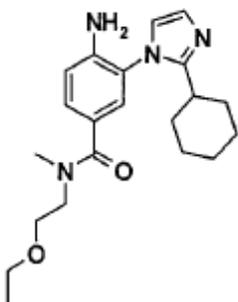
- 10 A la solución de 3,86 g de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-4-nitrobenzamida sintetizado como en el Ejemplo de producción 48 anterior, en 32 ml de N,N-dimetilacetamida, se añadió hidruro de sodio (formado por lavado de hidruro de sodio al 60%, 600 de oleaginosidad mg con hexano) con enfriamiento en hielo. A continuación se añadió 1,55 ml de yoduro de metilo y se retiró el baño de hielo. Después de 1,8 horas de agitación, se añadió hidruro de sodio (formado por lavado hidruro de sodio al 60%, 200 mg de oleaginosidad con hexano), seguido de 5 horas de agitación. El
- 15 líquido de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación se obtuvieron 3,35 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (6H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2- 2,4 (1H, m), 2, 9-3,2 (3H, m), 3,3-3,9 (6H, m), 6,83 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,09 (1H, s), 7,4- 7,9 (2H, m), 8,0-8,2 (1H, m).

- 20 MS (m/z): 400 (M^+).

Ejemplo de producción 50

4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)- N-(2-etoxietil)-N-metilbenzamida



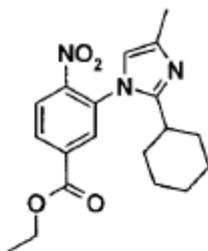
- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-N-metil-4-nitrobenzamida sintetizado como en el Ejemplo de producción 49 anterior, mediante operaciones similar es al Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (6H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 3,3-3,8 (8H, m), 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,1- 7,4 (1H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz).

MS (m/z): 370 (M^+).

Ejemplo de producción 75

3-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo



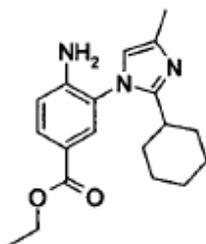
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 2,24 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,45 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,27 (1H, dd, $J = 1,5, 8,5$ Hz).

MS (m/z): 357 (M^+).

Ejemplo de Producción 76

10 4-amino-3-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo



El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 75 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,3 (3H, m), 1,36 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2, 2-2,4 (1H, m), 3,99 (2H, br s), 4,2-4,5 (2H, m), 6,53 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 1,9, 8,5$ Hz) .

MS (m/z): 327 (M^+).

Ejemplo de formulación 1

Comprimido:

		<u>mg/comprimido</u>
20	Principio activo	5,0
	Almidón	10,0
	Lactosa	73,0
	Carboximetilcelulosa cálcica	10,0
	Talco	1,0
25	Estearato de magnesio	1,0
		<hr/> 100,0

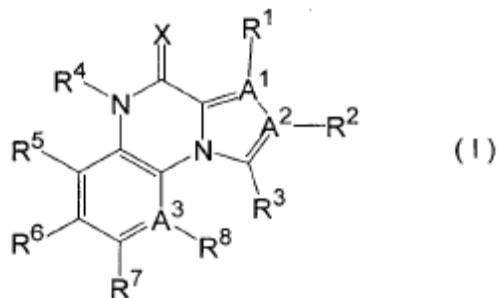
ES 2 536 906 T3

El ingrediente activo se pulverizó hasta el tamaño de partícula no mayor que 70 μm , al que se añadieron almidón, lactosa y carboximetilcelulosa cálcica y se mezcló a fondo. Se añadió 10% de pasta de almidón a la mezcla en polvo anterior, se mezcló y se agitó para formar gránulos. Después del secado, su tamaño de partícula se revistió hasta alrededor de 1.000 μm , con lo que el talco y estearato de magnesio se mezclaron y elaboraron comprimidos.

5

REIVINDICACIONES

1. Derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I)



en la fórmula,

- 5 R¹ representa alquilo C₁₋₆,
 R² falta,
 R³ representa alquilo C₁₋₉, que está sustituido con carboxi; o cicloalquilo C₅₋₇,
 R⁴ representa hidrógeno; hidroxí; alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoílo u oxo; o amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico,
 10 R⁵ representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoílo u oxo; ciano o nitro,
 15 R⁶ y R⁷ cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoílo, oxo,
 20 grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); ciano; amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquiniilo C₂₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, el alqueniilo C₂₋₆ y el alquiniilo C₂₋₆ pueden estar además sustituidos independientemente uno de otro con, hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico),
 25 grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); cada grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro,
 30 con hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amido o carbamoílo; COR⁹ o SO₂R⁹,
 R⁸ representa hidrógeno,
 35 R⁹ representa hidrógeno; hidroxí; cada alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆. está opcionalmente sustituido con hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, el alqueniilo C₂₋₆, el alquiniilo C₂₋₆ y el alcoxi C₁₋₆ pueden estar además sustituidos, independientemente uno de otro con,
 40 hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alcanóilo,

amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o cada grupo aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo o pirazol-1-ilo, puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcanoilo, alcanoilo, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo),

15 X representa O,

A¹ representa C, A² representa N y A³ representa C, o una de sus sales.

2. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 1, en los que R⁴ representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino, amido, carbamoilo u oxo.

20 3. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 2, en los que R⁴ representa hidrógeno; o alquilo C₁₋₆.

4. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 1, en los que A³ representa C y tanto R⁵ como R⁸ representan hidrógeno.

5. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 1, en los que R⁶ representa halógeno; alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o COR⁹, y R⁹ representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, el alquenoilo C₂₋₆, el alquinoilo C₂₋₆ y el alcoxi C₁₋₆ pueden estar además sustituidos, independientemente uno de otro con, hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); o cada grupo aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo o pirazol-1-ilo, puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆ y alcoxi C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo).

6. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 5, en los que R⁶ representa halógeno; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno; o COR⁹, y R⁹ representa amino que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alquilo C₁₋₆ o piperazin-1-ilo que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆ puede estar además sustituido con hidroxilo).

7. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 1, en los que R⁷ representa halógeno; o alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que tiene 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede además estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo).

8. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 7, en los que R⁷ representa halógeno o alcoxi C₁₋₆.
9. Derivados de quinoxalina según la reivindicación 1, que se seleccionan del grupo que consiste en:
1-ciclohexil-8-metoxi-N,N-3-trimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida;
ácido 1-ciclohexil-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico; y
- 5 1-ciclohexil-N-(2-metoxietil)-N-3-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,
o una de sus sales.
10. Inhibidores de PDE9 que comprenden los derivados de quinoxalina o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados de quinoxalina o una de sus sales según una
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
12. Agentes para el tratamiento del síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en la hiperplasia benigna de próstata, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis,
15 trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, que se caracterizan por que comprenden los derivados de quinoxalina o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Derivados de quinoxalina o sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su empleo en el tratamiento de enfermedades relacionadas con PDE9 padecidas por la especie humana u otros mamíferos seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria
20 en hiperplasia benigna de próstata, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arterioesclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2.