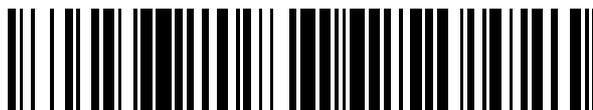


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 774**

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 07859852 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2103613**

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:

15.04.2016

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

ES 2 566 774 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

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

Técnica anterior

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 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 inhibidora de degradación de guanosina-3',5'-monofosfato cíclico (cGMP).

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 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, nº 25, 15559-15564 (1998)), tiene gran afinidad a cGMP y se considera que participa en la degradación de cGMP con significación especial.

Los derivados de pirazolopirimidina como compuestos que presentan actividad inhibidora 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 inhibidora de PDE9 a la eficacia terapéutica en uropatía.

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

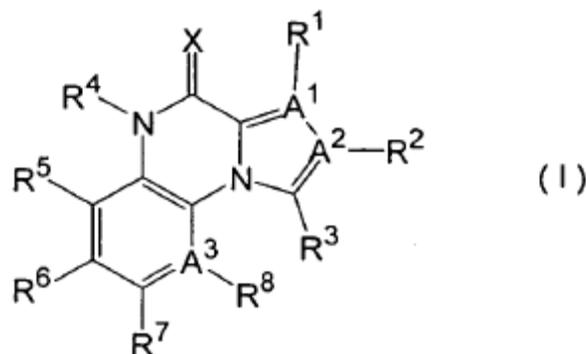
Compendio de la invención

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

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 inhibidora de PDE9 que son útiles como agentes para el tratamiento de la disuria y enfermedades similares, y vienen a completar la presente invención.

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



en la fórmula,

R¹ representa hidrógeno;

R² falta;

5 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, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo 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,

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, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo, amino, amido, carbamoilo u oxo; ciano o nitro,

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, alcocarbonilo 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, carbamoilo, oxo, 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, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); 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, 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, amino, amido, carbamoilo, oxo, 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, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); 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, con hidroxí, 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, amido o carbamoilo; COR⁹ o SO₂R⁹,

R⁸ representa hidrógeno,

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, alcocarbonilo 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, alcocarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo); 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, hidroxí, halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de

halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanofilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanofilo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo 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, alcoxilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanofilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanofilo, 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, alcanofilo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoilo),

X representa O,

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.

"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, 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-pentínilo 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 C₂₋₆, 1-heptínilo, 4-etilheptan-5-ínilo y similares.

"Alcoxilo 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.

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

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

"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-metil-etilo, 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 "haloalcoxilo 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.

El "grupo carbocíclico saturado" en la definición de la fórmula (I) comprende cicloalquilo C₃₋₈ siendo preferidos entre ellos ciclohexilo y cicloheptilo. Además el "grupo heterocíclico saturado" en la definición de R³ en la fórmula (I) significa grupos heterocíclicos saturados de 5 a 7 miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, cuyos ejemplos incluyen pirrolidinilo, furanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxatolanilo, piperidinilo,

piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo y similares. De éstos, se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

“Arilo” en la definición de la fórmula (I) comprende grupos carbocíclicos aromáticos monocíclicos o policíclicos y grupos heterocíclicos aromáticos, incluyendo los grupos carbocíclicos aromáticos grupos carbocíclicos aromáticos C_{6-20} , específicamente, fenilo, 1-indenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-antorilo, 1-acenaftenilo y similares. De éstos, se prefieren fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Además los grupos heterocíclicos aromáticos incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos o policíclicos que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo cada anillo de 5 o 6 miembros, cuyos ejemplos comprenden pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo y similares. De éstos, se prefieren los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos.

“Grupo carbocíclico” en las definiciones de R^4 , R^6 , R^7 y R^9 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 R^4 , R^6 , R^7 y R^9 en la fórmula (I) abarca los grupos heterocíclicos saturados definidos anteriormente y los grupos heterocíclicos aromáticos pertenecientes al arilo como se definió anteriormente.

Otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R^4 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino, amido, carbamoilo u oxo. En especial, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

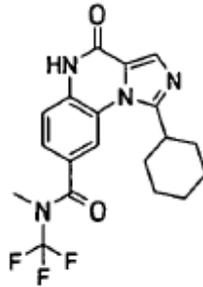
Otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de fórmula (I) en la que A^3 representa C y tanto R^5 como R^8 representan hidrógeno.

Todavía otro grupo diferente de compuestos que se prefieren en la presente invención son los de fórmula (I) en la que R^6 es halógeno; alquilo C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} 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 estar sustituido con hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo); o COR^9 , y R^9 representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí los grupos alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} pueden estar además sustituidos, independientemente uno de otro con, hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C_{1-6} 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 C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , 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 C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, 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 C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo). En especial, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en los que R^6 representa halógeno; alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con halógeno; o COR^9 , y R^9 representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de grupo(s) alquilo C_{1-6} o piperazin-1-ilo que puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} (en la presente memoria el alquilo C_{1-6} puede además estar sustituido con hidroxilo).

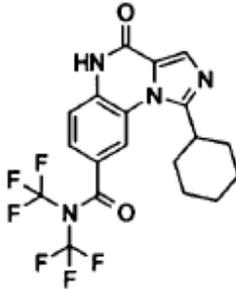
Un grupo diferente de compuestos preferidos en la presente invención son los de la fórmula (I) en la que R^7 es halógeno; o alcoxi C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , alcanoilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoilo, 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 C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcocarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo). De éstos, se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula (I) en la que R^7 representa halógeno o alcoxi C_{1-6} .

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:

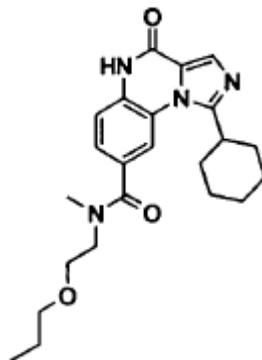
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



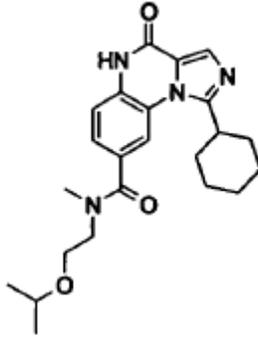
5 1-ciclohexil-4-oxo-N,N-bis(trifluorometil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



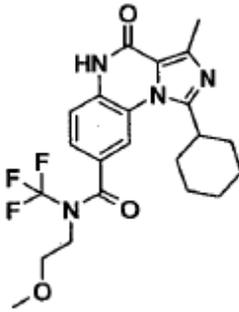
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(2-propoxietil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



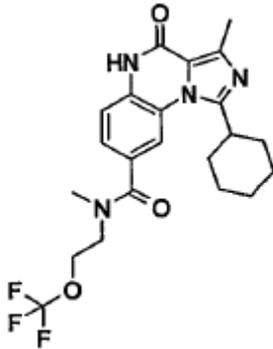
1-ciclohexil-N-(2-isopropoxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



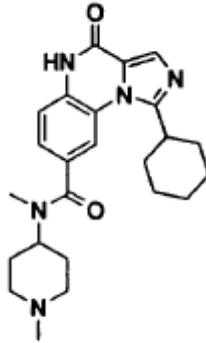
1-ciclohexil-N-(2-metoxietil)-3-metil-4-oxo-N-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



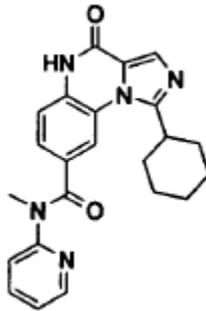
5 1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(2-trifluorometoxietil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



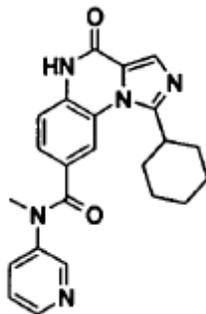
1-ciclohexil-N-metil-N-[4-(1-metilpiperidinil)-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



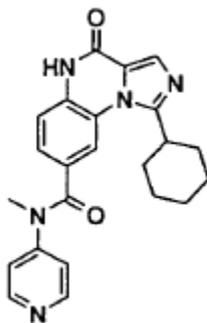
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(2-piridil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



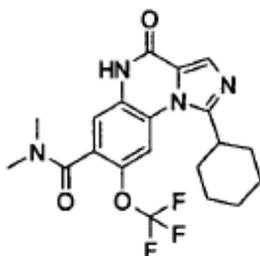
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(3-piridil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



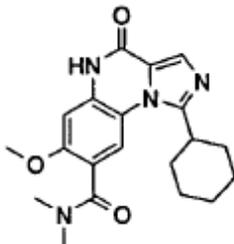
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(4-piridil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



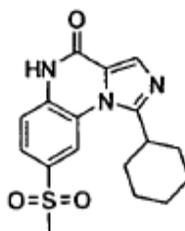
1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-8-trifluorometoxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida,



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



1-ciclohexil-8-metansulfonilimidazo[1,5-a]quinoxalina-4(5H)-ona,



5 y similares.

Esos 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, diciclohexilamina, 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.

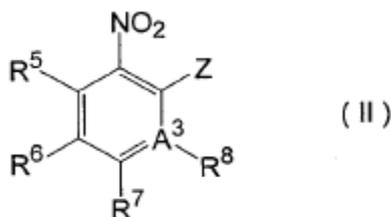
Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, por el siguiente método

15 (a). Para las condiciones especiales, tales como las de reacción, debería hacerse referencia a los ejemplos que aparecen después.

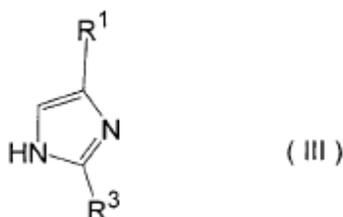
Método (a): Preparación de los compuestos de fórmula (I) con armazón de imidazoquinoxalina

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,

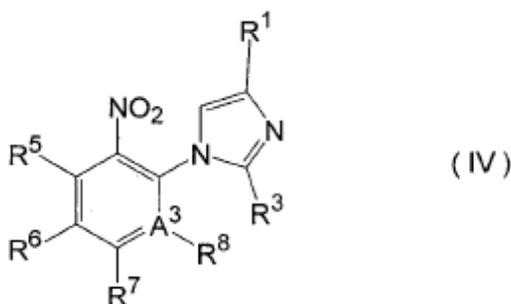
en la que R^1 , R^3 - R^8 , A^3 y X tienen los significados previamente definidos, pueden prepararse, por ejemplo, haciendo
5 reaccionar los compuestos de fórmula,



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,



10 en la que R^1 y R^3 tienen los significados previamente definidos, para obtener los compuestos de la fórmula,



en la que R^1 , R^3 , R^5 - R^8 y A^3 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,
15 introduciendo en éste R^4 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).

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.

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).

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.

5 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 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.

15 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-alquilación utilizando compuestos sustituidos con halógeno y álcalis.

20 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.

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.

25 Estos derivados de quinoxalina representados por la fórmula (I) o una de sus sales ofrecida por la presente invención presentan potente actividad inhibitoria de PDE9, y son útiles para agentes terapéuticos y de tratamiento de 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, neumatía 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 inhibitoria de PDE5 además de su actividad inhibitoria de PDE9 cabe esperar que consigan también los efectos funcionales basados en la actividad inhibitoria de PDE5.

35 La actividad inhibitoria de PDE9 y la actividad inhibitoria 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 inhibitoria de PDE9:

1) Preparación de la proteína PDE9 biotecnológica humana

40 Basándose en la secuencia de bases de las hSPDE9A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: AF048837), se amplió el fragmento hSPDE9A1 por reacción en cadena de la polimerasa en las siguientes condiciones, 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

45 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.

50 *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 biotecnológica humana.

2) Medición de la actividad inhibidora 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
 5 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
 10 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
 15 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.

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
 20 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 biotecnológica humana

Basándose en la secuencia de bases de las hSPDE5A1 registrada con la base de datos GenBank (nº de registro: Nm-001083), se amplió el fragmento hPDE5A1 por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en las condiciones
 25 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': GCTCTAGATCAGTTCGCTTGGCCTGG

30 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 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.

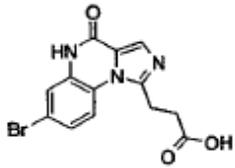
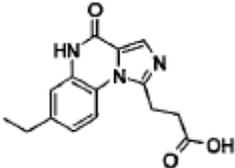
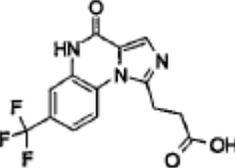
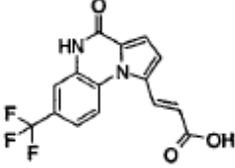
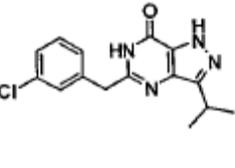
35 *Escherichia coli* transformada con el vector de expresión de PDE5 humana se incubó en masa para producir una gran cantidad de vector de expresión de PDE5 humana, que se transfectó temporalmente en células COS-1, con LIPOFECTAMINE 2000 Reagent (GIBCO). Las células se homogeneizaron en tampón A enfriado 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 biotecnológica humana.

2) Medición de la actividad inhibidora de PDE5

40 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
 45 internacional procedente de WO 03/37432.

Tabla A

Compuesto	Fórmula estructural	Actividad inhibidora (valor de CI_{50})	
		PDE9	PDE5
Ejemplo 6*	The structure shows a central benzimidazole ring system. At the 2-position, there is a carbonyl group attached to a benzene ring. This benzene ring has a chlorine atom at the para position and a dimethylamino group at the other para position. The benzimidazole ring has an isopropyl group at the 5-position.	10	1.259
Ejemplo 9*	The structure is similar to Ejemplo 6*, but the benzimidazole ring has a dimethylamino group at the 5-position instead of an isopropyl group.	42	> 10.000
Ejemplo 70*	The structure features a benzimidazole core with a carbonyl group at the 2-position. The benzene ring has a dimethylamino group at the para position and a methoxy group at the other para position. The benzimidazole ring has a cyclohexyl group at the 5-position.	1,2	> 10.000
Ejemplo 82*	The structure is similar to Ejemplo 70*, but the benzimidazole ring has a cyclohexyl group at the 5-position and a methoxy group at the 6-position of the benzene ring.	3,4	> 10.000
Ejemplo 85*	The structure is similar to Ejemplo 70*, but the benzimidazole ring has a cyclohexyl group at the 5-position and a chlorine atom at the 6-position of the benzene ring.	3,0	> 10.000
Ejemplo 86*	The structure features a benzimidazole core with a carbonyl group at the 2-position. The benzene ring has a dimethylamino group at the para position and a chlorine atom at the other para position. The benzimidazole ring has a cyclohexyl group at the 5-position. Additionally, there is a piperazine ring attached to the benzene ring at the 3-position, with a hydroxymethyl group (-CH2OH) attached to one of the nitrogen atoms of the piperazine ring.	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

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.

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 cistouretrograma 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.

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	Tras la administración	Cambio cuantitativo	Antes de la administración	Tras 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 metan- sulfónico)	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

10 * 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.

15 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.

20 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.

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.

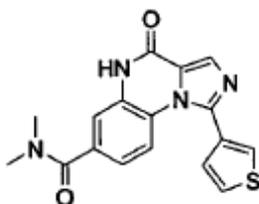
- Las dosis de los compuestos de fórmula (I) son variables en anchos intervalos según el tipo de animales de sangre caliente que deben tratarse, principalmente de la especie humana, el tipo de enfermedad implicada, la vía de administración, la gravedad de los síntomas, el diagnóstico del doctor y así 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.

Ejemplos

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

- 15 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



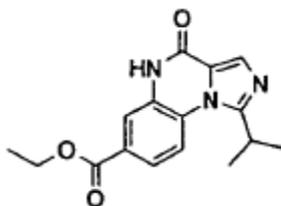
- Se mezclaron 759 mg de 3-amino-N,N-dimetil-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]-benzamida, que se sintetizó en el Ejemplo de producción 4, 591 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 13 ml de 1,2-diclorobenceno y se calentaron a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se dejó 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.

- ¹H RMN (DMSO-d₆, 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, s ancho).

MS (m/z): 338 (M⁺).

Ejemplo 7

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



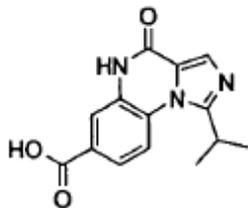
- El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-amino-4-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)benzoato sintetizado en el Ejemplo de producción 10, mediante operaciones similares a las del Ejemplo 4.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,41 (6H, d, J=6,9 Hz), 3,7-3,9 (1H, m), 4,36 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,7-7,9 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,17 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,49 (1H, s ancho).

MS (m/z): 299 (M⁺).

Ejemplo 8 (no según la presente invención)

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



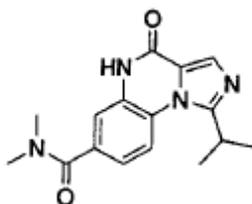
Una mezcla de 2,15 g de 1-isopropil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo como la obtenida en el ejemplo 7 anterior, 10 ml de etanol y 21,7 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico se calentó a 5 reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se vertió en agua con hielo, y su pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se recubrieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron calentando a presión reducida para proporcionar 1,02 g del compuesto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,41 (6H, d, $J=6,6$ Hz), 3,7-3,9 (1H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,94 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,50 (1H, s ancho), 13,20 (1H, s ancho).

10 MS (m/z): 271 (M^+).

Ejemplo 9 (no según la presente invención)

1-isopropil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida



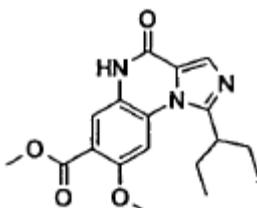
Una mezcla de 271 mg de ácido 1-isopropil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxílico como la sintetizada en el ejemplo 8 anterior, 90 mg de hidrocloreuro de dimetilamina, 230 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 24 mg 15 de 4-dimetilaminopiridina, 6,8 ml de piridina y 288 md de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se agitó durante 18,5 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de destilar el disolvente, se añadieron al residuo 25 ml de agua y se calentó a reflujo. Enfriando el líquido de reacción, se recuperaron los cristales precipitados por filtración y se lavaron sucesivamente con agua, hexano y después con éter dietílico. Secando los cristales por calentamiento a presión reducida, se obtuvieron 235 ml del compuesto del título.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,42 (6H, d, $J=6,6$ Hz), 2,8-3,1 (6H, m), 3,7-3,9 (1H, m), 7,29 (1H, dd, $J=1,9$, 8,5 Hz), 7,35 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 11,44 (1H, s ancho).

MS (m/z): 298 (M^+).

Ejemplo 31 (no según la presente invención)

1-(1-etilpropil)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de metilo



25 El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-amino-4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 20, mediante operaciones similares a las del Ejemplo 4.

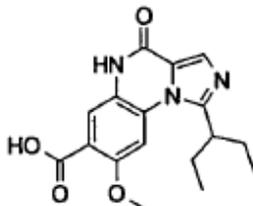
^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 0,90 (6H, t, $J=7,3$ Hz), 1,80 (2H, sep, $J=7,0$ Hz), 2,02 (2H, sep, $J=7,2$ Hz), 3,53 (1H, quin,

J=6,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,58 (1H, s), 7,73(1H, s), 7,85 (1H, s),, 11,33 (1H, s).

MS (m/z): 343 (M⁺).

Ejemplo 32 (no según la presente invención)

Ácido 1-(1-etilpropil)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxílico



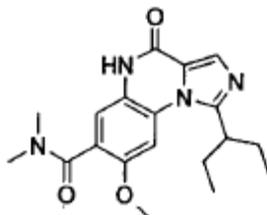
- 5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(1-etilpropil)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de metilo sintetizado en el Ejemplo 31 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo 8.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 0,90 (6H, t, J=7,3 Hz), 1,80 (2H, sep, J=6,8 Hz), 2,02 (2H, sep, J=6,9 Hz), 3,53 (1H, quin, J=6,2 Hz), 3,94 (3H, s), 7,56 (1H, s), 7,73(1H, s), 7,84 (1H, s), 11,32 (1H, s), 12,90 (1H, s ancho).

MS (m/z): 329 (M⁺).

- 10 Ejemplo 33 (no según la presente invención)

1-(1-etilpropil)-8-metoxi-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida



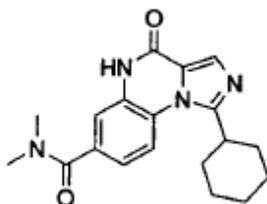
- 329 mg de ácido 1-(1-etilpropil)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxílico como el sintetizado en el Ejemplo 32 anterior, 5 ml de N,N-dimetilformamida y 275 mg de 1,1'-carbonildiimidazol se mezclaron y agitaron durante una hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 816 mg, seguido de 5,5 horas de agitación. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y del cual se separó el disolvente por destilación. Se añadió éter metiliterc-butílico al residuo, se calentó con agitación y se recuperó el precipitado por filtración, seguido de lavado con éter metiliterc-butílico. El producto se secó en corriente de aire (40°C) para proporcionar 223 mg del compuesto del título.

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 0,91 (6H, t, J=7,3 Hz), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,4-3,6(1H, m), 3,93 (3H, s), 7,14(1H, s), 7,54 (1H, s), 7,83 (1H, s), 11,32 (1H, s).

MS (m/z): 356 (M⁺).

Ejemplo 56

1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida



- 25 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-amino-4-(2-(ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida sintetizado en el Ejemplo 34, mediante operaciones similares a las del Ejemplo 4.

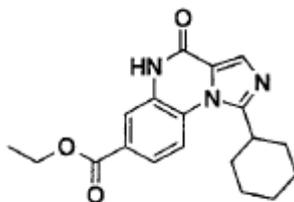
¹H RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J=10,4 Hz), 2,9-3,2 (6H, m), 3,4-3,6 (1H,

m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,97 (1H,d, 8,5 Hz), 11,44 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 57

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



5

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

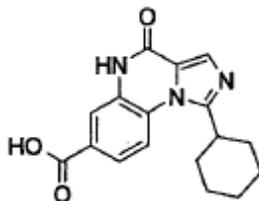
^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,2-2,5 (1H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,4-1,9 (7H, m), 2,07 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,35 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,48 (1H, s ancho).

10

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

Ejemplo 58

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



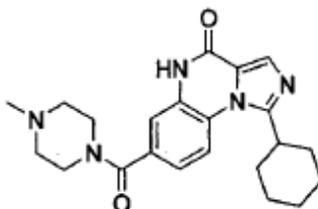
15 Se mezclaron 3,33 g de 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxilato de etilo sintetizado como en el Ejemplo 57 anterior, 14 ml de etanol y 29,4 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y se calentó a reflujo durante una hora en atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción 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.

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,3-3,6 (1H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 11,36 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 59

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



25

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-dimetil-aminopiridina, 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

30

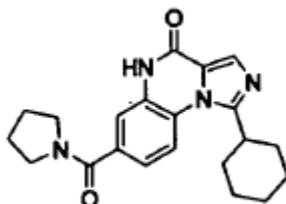
mg del compuesto del título en el momento de la recristalización en éter dietílico.

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

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

Ejemplo 60

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



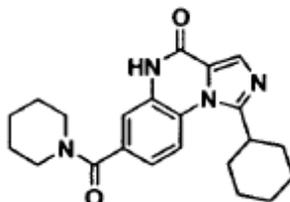
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (11H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 12,0$ Hz), 3,3-3,6 (5H, m), 7,45(1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,42 (1H, s ancho).

MS(m/z): 364 (M^+).

Ejemplo 61

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



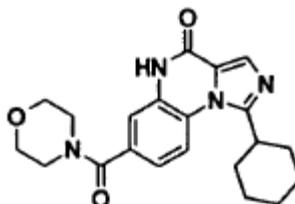
15 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (13H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 11,2$ Hz), 3,2-3,8 (5H, m), 7,29(1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,43 (1H, s ancho).

MS(m/z): 378 (M^+).

20 Ejemplo 62

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



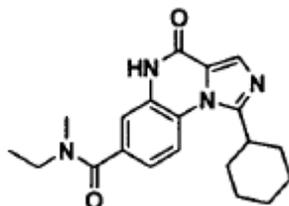
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 11,6$ Hz), 3,3-3,8 (9H, m), 7,33(1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,45 (1H, s ancho).

25

MS(m/z): 380 (M⁺).

Ejemplo 63



1-ciclohexil-N-hexil-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida

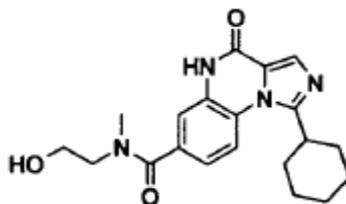
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,13 (3H, s ancho), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J = 12,7 Hz), 2,95(3H, s ancho), 3,2-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,44(1H, s ancho).

MS(m/z): 352 (M⁺).

10 Ejemplo 64

1-ciclohexil-N-(2-hidroxietyl)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



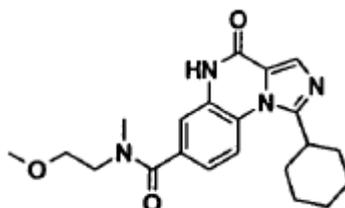
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J = 12,3 Hz), 3,00 (3H, s), 3,2-3,4(1H, m), 3,4-3,8 (4H, m), 4,77 (1H, s ancho), 7,2-7,5 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,43 (1H, sancho).

MS(m/z): 368 (M⁺).

Ejemplo 65

1-ciclohexil-N-(2-metoxietyl)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



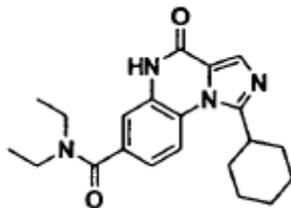
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J = 13,1 Hz), 2,99 (3H, s), 3,1-3,8(8H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,43 (1H, s ancho).

MS(m/z): 382 (M⁺).

Ejemplo 66

1-ciclohexil-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalin-7-carboxamida



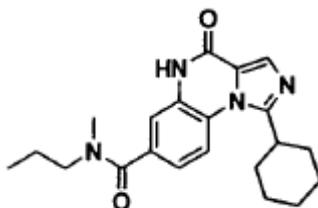
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,13 (6H, s ancho), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 11,9$ Hz), 3,1-3,6 (5H, m), 7,27 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,31 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,79 (1H, s).

MS(m/z): 366 (M^+).

Ejemplo 67

1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-propil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalin-7-carboxamida



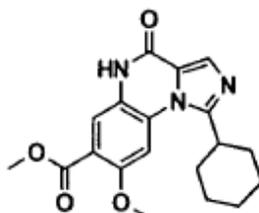
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,6-1,0 (3H, m), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (9H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,95(3H, s ancho), 3,1-3,3 (1H, m), 3,3-3,6 (2H, m), 7,31 (2H, s ancho), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,41 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 366 (M^+).

Ejemplo 68

1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-N-propil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalin-7-carboxilato de metilo



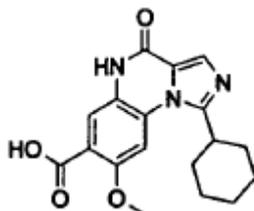
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 5-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxibenzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 28, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (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, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,16(2H, d ancho, $J = 12,3$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,55 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, s), 11,31 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 69

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



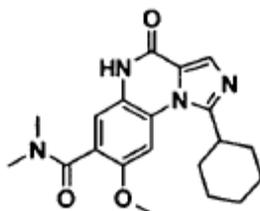
El compuesto del título se obtuvo a partir del 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxato de metilo sintetizado en el Ejemplo 68, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 8.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J = 12$, Hz), 2,16 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,96 (3H, s), 7,54 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,79 (1H, s), 11,30 (1H, s ancho), 12,88 (1H, s ancho).

MS(m/z): 341 (M^+).

Ejemplo 70

1-ciclohexil-8-metoxi-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



10

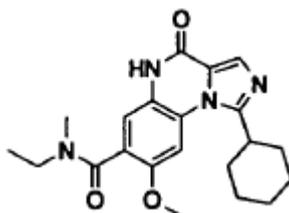
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 9.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,17 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,80 (3H, m), 2,99 (3H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 3,94 (3H, s), 7,13 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,31 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 368 (M^+).

Ejemplo 71

1-ciclohexil-N-etil-8-metoxi-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



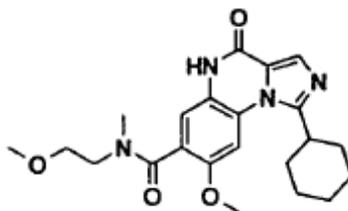
20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,02 (1,6H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,13 (1,4H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,17 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,78 (1,4H, s), 2,96 (1,6H, s), 3,0-3,2 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,92 (1,6H, s), 3,94 (1,4H, s), 7,11 (0,5H, s), 7,12 (0,5H, s), 7,51 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,27 (0,5H, s ancho), 11,28 (0,5H, s ancho).

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

Ejemplo 72

1-ciclohexil-8-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxamida



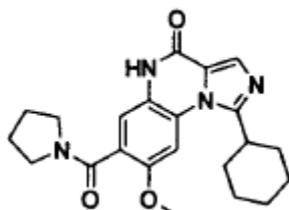
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (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, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,17 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,83 (1,5H, s), 3,00 (1,5H, s), 3,1-3,8 (8H, m), 3,92 (1,6H, s), 3,94 (1,4H, s), 7,13 (1H, s), 7,50 (0,5H, s), 7,52 (0,5H, s), 7,77 (0,5H, s), 7,78 (0,5H, s), 11,27 (0,5H, s ancho), 11,30 (0,5H, s ancho).

MS(m/z): 412 (M^+).

Ejemplo 73

- 10 1-[(1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalin-7-il)carbonil]pirrolidina



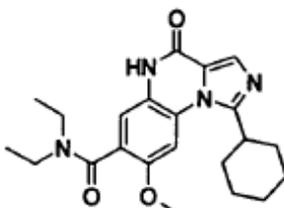
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (9H, m), 2,17 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 3,1-3,3 (2H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,95 (3H, s), 7,16 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,31 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 394 (M^+).

Ejemplo 74

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



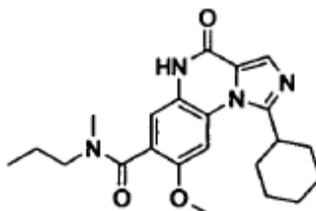
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]-quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,00 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,17 (2H, d ancho, $J = 13,1$ Hz), 3,0-3,2 (2H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,92 (3H, s), 7,11 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,24 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 75

1-(1-ciclohexil-8-metoxi-N-metil-4-oxo-N-propil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



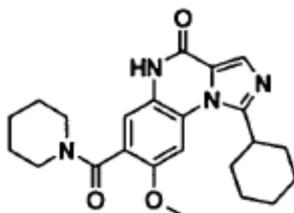
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo [1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,70 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,92 (1,7H, t, J = 7,5 Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 1,87 (2H, d ancho, J = 12,7 Hz), 2,17 (2H, d ancho, J = 12,7 Hz), 2,77 (1,6H, m), 2,96 (1,4H, s), 3,0-3,1 (1H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 3,92 (1,4H, s), 3,94 (1,6H, s), 7,12 (0,5H, s), 7,13 (0,5H, s), 7,51 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,27 (1H, s ancho).

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

10 Ejemplo 76

1-[(1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]piperidina



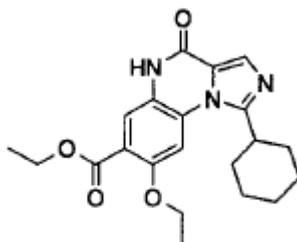
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo [1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 69 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,9 (12H, m), 1,87 (2H, d ancho, J = 12,7 Hz), 2,17 (2H, d ancho, J = 12,3 Hz), 3,0-3,2 (2H, m), 3,4-3,7 (3H, m), 3,93 (3H, s), 7,13 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,77 (1H, s), 11,27 (1H, s ancho).

MS(m/z): 408 (M^+).

Ejemplo 80

1-ciclohexil-8-etoxi-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxilato de etilo



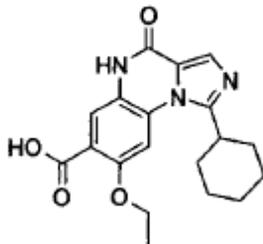
20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 5-amino-4-(2-ciclohexil-4-metil-1H-imidazol-1-il)-2-etoxibenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 34, de manera similar a la del Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6(3H, m), 1,32 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,41 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, J=13,1 Hz), 2,14 (2H, d ancho, J=12,3 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,21 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,30 (2H, q, J=7,1 Hz) 7,52 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,29 (1H, s ancho).

25 MS(m/z): 383 (M^+).

Ejemplo 81

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



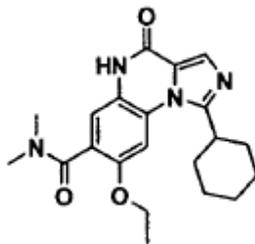
El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-ciclohexil-8-etoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxilato de etilo sintetizado como en el Ejemplo 80 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 58.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,40 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,6-19 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,14 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 3,3-3,6 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,77 (1H, s), 11,33 (1H, s ancho).

MS(m/z): 355 (M⁺).

Ejemplo 82

- 10 1-ciclohexil-8-etoxi-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



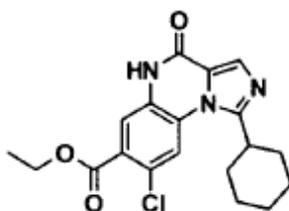
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-8-etoxi-3-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado como en el Ejemplo 81 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,38 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,6-19 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,15 (2H, d ancho, $J=12,0$ Hz), 2,82 (3H, s), 3,0 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 4,21 (2H, q, $J=6,8$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,77 (1H, s), 11,30 (1H, s ancho).

MS(m/z): 382(M⁺).

Ejemplo 83

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



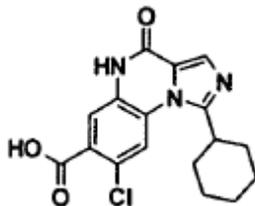
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del 5-amino-4-(2-cloro-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 36, de manera similar a la del Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,9 (6H, m), 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,87 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,82 (2H, s), 7,92 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,55 (1H, s ancho).

MS(m/z): 375 (M⁺+2), 373 (M⁺).

Ejemplo 84

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



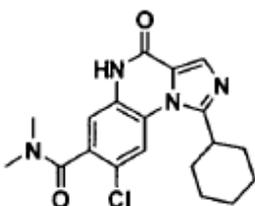
El compuesto del título se obtuvo a partir del 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxilato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 83, de manera similar a la del Ejemplo 58.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,6$ Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,55 (1H, s ancho).

MS(m/z): 347 ($M^+ + 2$), 345 (M^+).

Ejemplo 85

8-cloro-1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



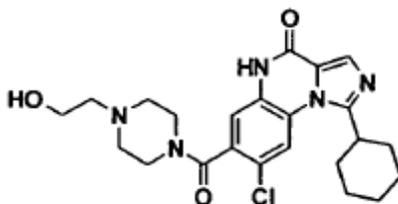
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,83 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,56 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 374 ($M^+ + 2$), 372 (M^+).

Ejemplo 86

1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il-carbonil]-4-(2-hidroxi-etil)piperazina



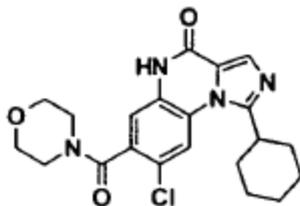
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,3-2,5 (4H, m), 3,1-3,3 (2H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 3,66 (2H, s ancho), 4,4-4,5 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,53 (1H, s ancho).

MS(m/z): 457 (M^+).

Ejemplo 87

4-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il-carbonil]morfolina



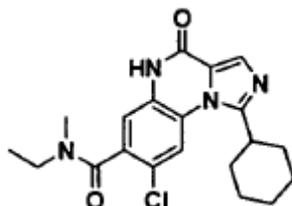
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 3,1-3,3 (2H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 3,4-3,8 (6H, m), 7,24 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,56 (1H, s ancho).

MS(m/z): 416 ($M^+ + 2$), 414 (M^+).

Ejemplo 88

10 8-cloro-1-ciclohexil-N-etil-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il-carbonil]morfolina



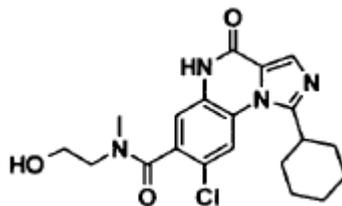
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,05 (1,4H, t, $J=7,1$ Hz), 1,16 (1,6H, t, $J=7,1$ Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,81 (1,5H, s), 3,01 (1,5H, s), 3,1-3,2 (1H, m), 3,3-3,7 (2H, m), 7,21 (0,5H, s), 7,23 (0,5H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s), 11,54 (1H, s ancho).

MS(m/z): 388 ($M^+ + 2$), 386 (M^+).

Ejemplo 89

8-cloro-1-ciclohexil-N-(2-hidroxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



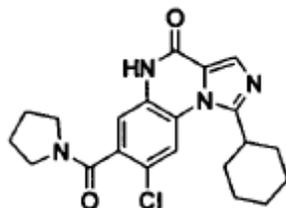
20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,88 (1,4H, s), 3,04 (1,6H, s), 3,1-3,3 (1H, m), 3,3-3,7 (4H, m), 4,6-4,9 (1H, m), 7,22 (0,5H, s), 7,26 (0,5H, s), 7,81 (0,5H, s), 7,87 (0,6H, s), 7,89 (0,4H, s), 11,54 (0,5H, s ancho).

MS(m/z): 404 ($M^+ + 2$), 402 (M^+).

Ejemplo 90

1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)-carbonil]pirrolidina



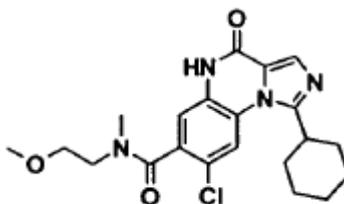
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (9H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,1-3,3 (2H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,56 (1H, s ancho).

MS(m/z): 400 ($M^+ + 2$), 398 (M^+).

Ejemplo 91

8-cloro-1-ciclohexil-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-carboxamida



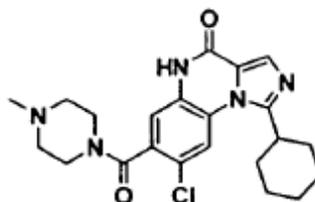
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,86 (1,5H, s), 3,03 (1,5H, s), 3,1-3,7 (8H, m), 7,22 (0,5H, s), 7,25 (0,5H, s), 7,81 (0,5H, s), 7,81 (0,5H, s), 7,87 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s), 11,53 (0,5H, s ancho), 11,57 (0,5H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 418 ($M^+ + 2$), 416 (M^+).

Ejemplo 92

1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]-4-metilpiperazina



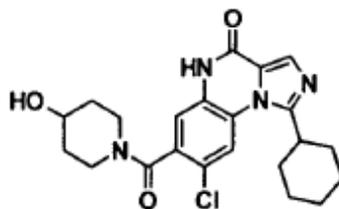
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 2,74 (2H, s ancho), 3,3-3,7 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,67 (1H, s ancho).

MS(m/z): 429 ($M^+ + 2$), 427 (M^+).

Ejemplo 93

1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]-4-hidroxipiperidina



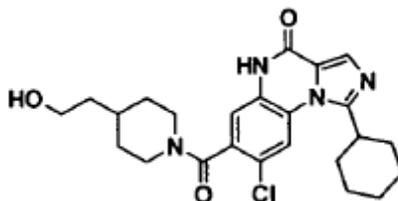
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-2,0 (12H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,6$ Hz), 3,0-3,2 (1H, m), 3,2-3,5 (3H, m), 3,76 (1H, s ancho), 4,06 (1H, s ancho), 4,7-4,9 (1H, m), 7,19 (0,5H, s), 7,24 (0,5H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,50 (0,5H, s ancho), 11,53 (0,5H, s ancho).

MS(m/z): 430 ($M^+ + 2$), 428 (M^+).

Ejemplo 94

- 10 1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]-4-(2-hidroxietil)piperidina



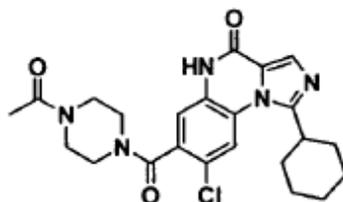
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,9-2,0 (13H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 2,9-3,2 (1H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 4,4-4,6 (1H, m), 7,16 (0,5H, s), 7,25 (0,5H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,46 (0,5H, s ancho), 11,54 (0,5H, s ancho).

MS(m/z): 458 ($M^+ + 2$), 456 (M^+).

Ejemplo 95

1-acetil-4-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]piperazina



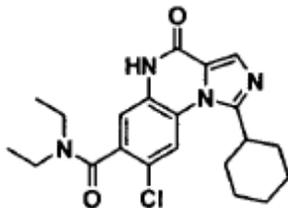
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,00 (1,4H, s), 2,06 (1,6H, s), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,9$ Hz), 3,1-3,4 (2H, m), 3,3-3,8 (7H, m), 7,25 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,57 (1H, s ancho).

MS(m/z): 457 ($M^+ + 2$), 455 (M^+).

Ejemplo 96

8-cloro-1-ciclohexil-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



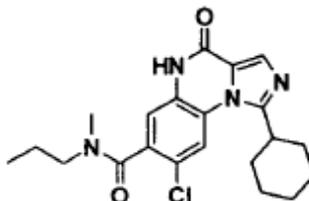
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,03 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,18 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,0-3,8 (5H, m), 7,23 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,50 (1H, s ancho).

MS(m/z): 402 ($M^+ + 2$), 400 (M^+).

Ejemplo 97

- 10 8-cloro-1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-propil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



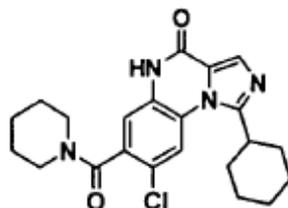
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,72 (1,3H, t, $J=7,3$ Hz), 0,94 (1,7H, t, $J=7,3$ Hz), 1,2-1,4 (9H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,81 (1,6H, s), 3,00 (1,4H, s), 3,0-3,6 (3H, m), 7,21 (0,5H, s), 7,22 (0,5H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s), 11,51 (1H, s ancho).

MS(m/z): 402 ($M^+ + 2$), 400 (M^+).

Ejemplo 98

1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]piperidina



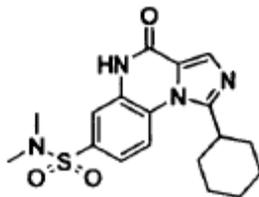
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84 anterior, de manera similar a la del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,9 (12H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,17 (2H, s ancho), 3,3-3,5 (1H, m), 3,5-3,8 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,89 (0,5H, s), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 414 ($M^+ + 2$), 412 (M^+).

Ejemplo 99

1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-sulfonamida



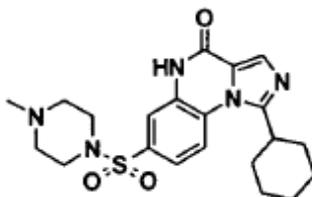
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida sintetizada en el Ejemplo de producción 38, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,83 (2H, d ancho, $J = 12,7$ Hz), 2,08 (2H, d ancho, $J = 13,1$ Hz), 2,68 (6H, m), 3,4-3,6 (1H, m), 7,64 (1H, dd, $J=2,1, 8,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,84 (1H, s), 8,15 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 374 (M^+).

10 Ejemplo 100

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



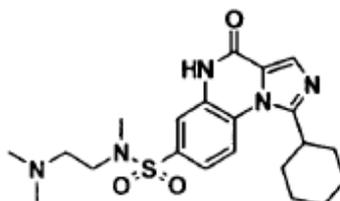
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 1-[3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)bencenosulfonyl]-4-metilpiperazina sintetizada en el Ejemplo de producción 41, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J = 11,9$ Hz), 2,15 (3H, m), 2,3-2,5 (4H, m), 2,96 (4H, s ancho), 3,4-3,6 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 429 (M^+).

Ejemplo 101

1-ciclohexil-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-sulfonamida



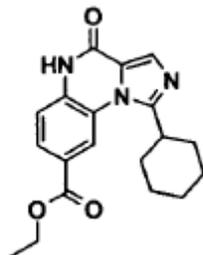
20 El compuesto del título se sintetizó a partir de la 3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilbencenosulfonamida sintetizada en el Ejemplo de producción 43, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,83 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,08 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,15 (6H, s), 2,40 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 2,76 (3H, s), 3,10 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 7,67 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,76 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,50 (1H, s ancho).

MS(m/z): 430 (M^+1).

Ejemplo 102

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



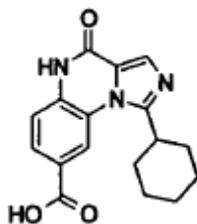
El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 46, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,4-1,9 (5H, m), 1,90 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,12 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,2-3,4 (1H, m), 4,36 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,94 (1H, dd, $J=8,5$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 11,69 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 103

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



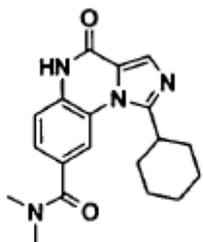
El compuesto del título se obtuvo a partir del 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de etilo sintetizado en el Ejemplo 102 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,89 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,12 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,2-3,5 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,93 (1H, dd, $J=8,5$ Hz), 8,53 (1H, s ancho), 11,67 (1H, s ancho), 13,10 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 104

1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



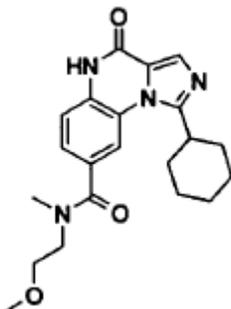
- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,03 (6H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,96 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 105

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



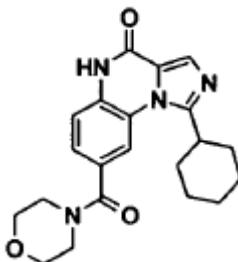
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-2,0 (8H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 3,03 (3H, s), 3,1-3,7 (8H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,89 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 106

4-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]morfolina



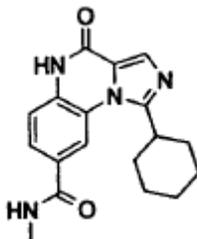
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 3,3-3,8 (9H, m), 7,39 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J=1,3, 8,3$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, s ancho), 11,53 (1H, s ancho).

MS(m/z): 380 (M^+).

15 Ejemplo 107

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



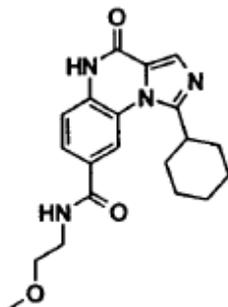
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,11 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,84 (3H, d, $J=4,6$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J=1,2, 8,5$ Hz), 8,49 (1H, s ancho), 8,4-8,7 (1H, m), 11,55 (1H, s ancho).

MS(m/z): 324 (M⁺).

Ejemplo 108

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



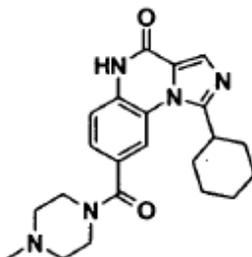
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, J=12,7 Hz), 2,11 (2H, d ancho, J=12,3 Hz), 3,29 (3H, s), 3,4-3,6 (5H, m), 7,35 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 8,47 (1H, s ancho), 8,6-8,7 (1H, m), 11,56 (1H, s ancho).

MS(m/z): 368 (M⁺).

10 Ejemplo 109

1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]-4-metilpiperazina



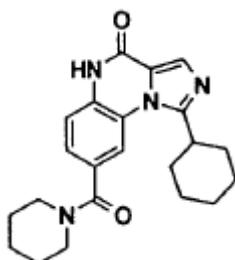
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,86 (2H, d ancho, J=13,1 Hz), 2,10 (2H, d ancho, J=12,7 Hz), 2,22 (3H, s), 2,35 (4H, s ancho), 3,2-3,7 (5H, m), 7,39 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J=1,3, 8,3 Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, s ancho), 11,53 (1H, s ancho).

MS(m/z): 393 (M⁺).

Ejemplo 110

1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]piperidina



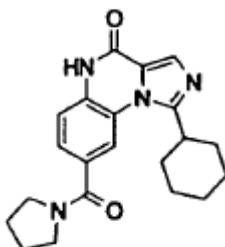
20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (13H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,2-3,7 (5H, m), 7,38 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=1,3, 8,3$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 378 (M^+).

Ejemplo 111

5 1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]pirrolidina



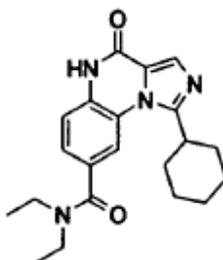
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (9H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,53 (4H, s ancho), 7,36 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,12 (1H, s ancho), 11,53 (1H, s ancho).

MS(m/z): 364 (M^+).

Ejemplo 112

1-ciclohexil-N,N-dietil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



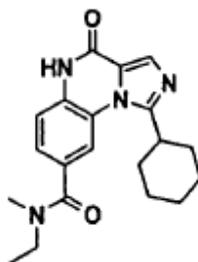
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,13 (6H, t, $J=6,9$ Hz), 1,2-1,6 (3H, m), 1,5-2,0 (5H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,3-3,6 (5H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,83 (1H, s ancho), 11,51 (1H, s ancho).

MS(m/z): 366 (M^+).

Ejemplo 113

20 1-ciclohexil-N-etil-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



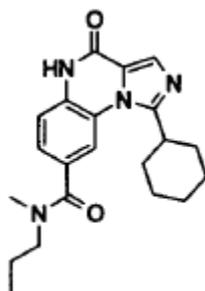
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,14 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,2-1,6 (3H, m), 1,5-1,9 (3H, m), 1,85 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,99 (3H, s), 3,2-3,6 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 352 (M^+).

5 Ejemplo 114

1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-propil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



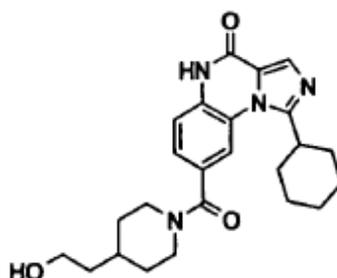
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,87 (3H, s ancho), 1,2-1,9 (10H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,99 (3H, s), 3,2-3,6 (3H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,44 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 366 (M^+).

Ejemplo 115

1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]-4-(2-hidroxietil)piperidina



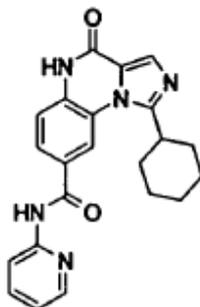
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,0-1,2 (2H, m), 1,2-1,6 (5H, m), 1,6-1,9 (6H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,94 (2H, s ancho), 3,2-3,6 (3H, m), 4,37 (1H, t, $J=5,2$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=1,3, 8,3$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,86 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 422 (M^+).

Ejemplo 116

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



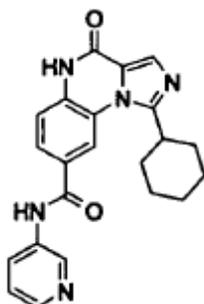
Se mezclaron y agitaron durante 23 horas 405 mg de ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103 anterior, 184 mg de 2-aminopiridina, 299 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 31 mg de 4-dimetilaminopiridina, 8,5 ml de piridina y 375 mg de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Después de separar por destilación el disolvente, se añadieron al residuo acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agitó. Se recuperaron los cristales por filtración y se lavaron sucesivamente con agua y acetato de etilo. Los cristales se pusieron en suspensión calentando en 20 ml de acetona, se recuperaron por filtración y se lavaron con acetona. Al secar los cristales se obtuvieron 213 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,15 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 7,19 (1H, ddd, $J=0,8, 5,0, 7,3$ Hz), 7,39 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,87 (1H, dt, $J=1,9, 8,5$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,21 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,4-8,5 (1H, m), 8,56 (1H, s ancho), 10,91 (1H, s ancho), 11,52 (1H, s ancho), 11,64 (1H, s ancho).

15 MS(m/z): 266 (M^+121).

Ejemplo 117

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



El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 116.

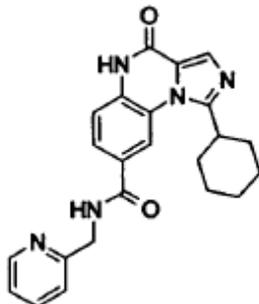
20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,87 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,15 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,83 (1H, s), 8,06 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,23 (1H, ddd, $J=1,5, 2,3, 8,5$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J=1,5, 4,6$ Hz), 8,53 (1H, s ancho), 8,93 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 10,56 (1H, s ancho), 11,65 (1H, s ancho).

MS(m/z): 387 (M^+).

25

Ejemplo 118

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



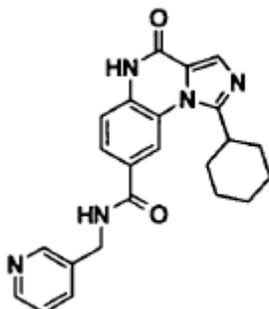
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 116.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,83 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,11 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,63 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 7,2-7,4 (1H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,7-7,9 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,96 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,5-8,6 (2H, m), 9,1-9,3 (1H, m), 11,58 (1H, s ancho).

MS(m/z): 401 (M^+).

Ejemplo 119

10 1-ciclohexil-4-oxo-N-(3-piridilmetil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



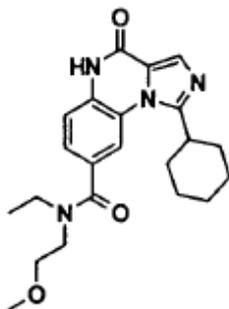
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 116.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,83 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,10 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 4,55 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,4-8,6 (2H, m), 8,59 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 9,1-9,3 (1H, m), 11,57 (1H, s ancho).

MS(m/z): 401 (M^+).

Ejemplo 120

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



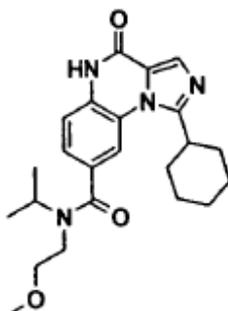
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,11 (3H, s ancho), 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,85 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,0$ Hz), 3,1-3,7 (10H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,82 (1H, s), 11,50 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 121

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



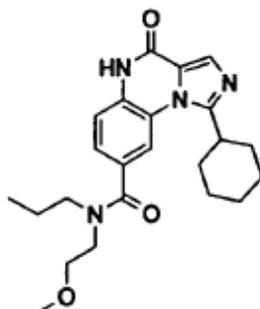
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,15 (6H, d ancho, $J=5,8$ Hz), 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,85 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,08 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,2-3,4 (4H, m), 3,47 (4H, s ancho), 3,9-4,2 (1H, m), 7,38 (2H, s), 7,7-7,9 (2H, m), 11,50 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 410 (M^+).

Ejemplo 122

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



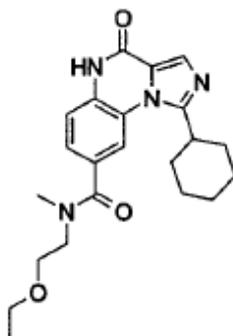
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,6-1,0 (3H, m), 1,2-1,9 (8H, m), 1,85 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,08 (2H, d ancho, $J=11,9$ Hz), 3,1-3,7 (10H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 11,50 (1H, s ancho).

MS(m/z): 410 (M^+).

Ejemplo 123

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



10

Se mezclaron 2,51 g de 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-N-metilbenzamida sintetizada en el 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

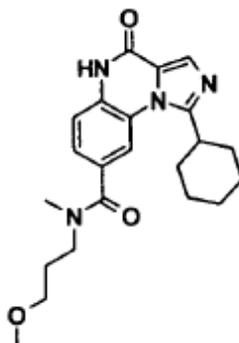
15 capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Una vez separado por destilación el disolvente se cristalizó el residuo en éter metil-terc-butílico. Continuando la suspensión térmica de los cristales en acetato de etilo para su purificación, se obtuvieron 993 mg del compuesto del título.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,0-1,2 (3H, m), 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (3H, m), 1,85 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,08 (2H, d ancho, $J=13,1$ 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 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 124

1-ciclohexil-N-(3-metoxipropil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



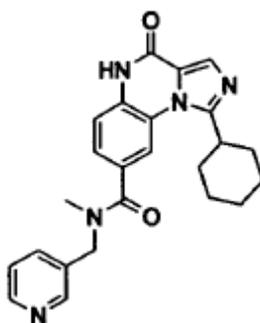
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-metoxipropil)-N-metilbenzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 54, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (7H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,99 (3H, s), 3,0-3,6 (8H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,90 (1H, s), 11,51 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 125

1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(3-piridilmetil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



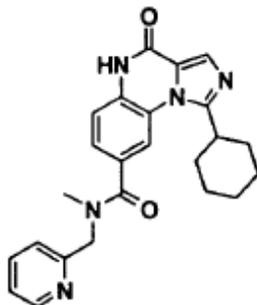
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-N-(3-piridilmetil)benzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 58, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (3H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,05 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,97 (3H, s), 3,2-3,4 (1H, m), 4,72 (2H, s ancho), 7,3-7,5 (2H, m), 7,4-7,6 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,7-7,9 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,4-8,7 (2H, m), 11,53 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 415 (M^+).

Ejemplo 126

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



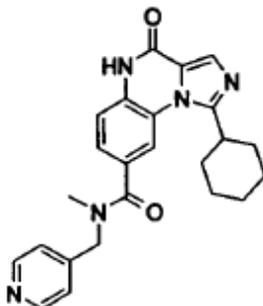
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-N-(2-piridilmetil)-benzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 62, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,5-2,0 (5H, m), 2,07 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 3,03 (3H, s ancho), 3,2-3,4 (1H, m), 4,6-4,9 (2H, m), 7,2-7,5 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,7-7,9 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,5-8,6 (1H, m), 11,52 (1H, s ancho).

MS(m/z): 415 (M^+).

Ejemplo 127

10 1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(4-piridilmetil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



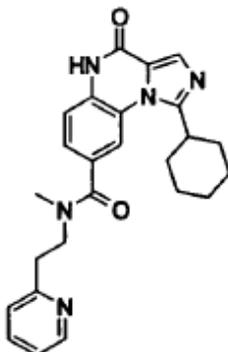
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-N-(4-piridilmetil)-benzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 66, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,07 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 3,00 (3H, s), 3,2-3,5 (1H, m), 4,72 (2H, s ancho), 7,2-7,7 (4H, m), 7,80 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,56 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 11,53 (1H, s ancho).

15 MS(m/z): 415 (M^+).

Ejemplo 128

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



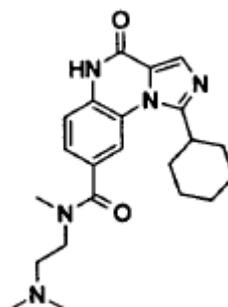
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,6 (3H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,07 (2H, d ancho, $J=13,5$ Hz), 2,9-3,2 (5H, s), 3,2-3,4 (1H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 7,1-7,5 (4H, m), 7,6-8,0 (3H, m), 8,2-8,6 (1H, s), 11,50 (1H, s ancho).

MS(m/z): 429 (M^+).

Ejemplo 129

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



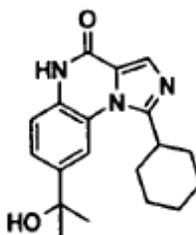
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (5H, m), 1,9-2,3 (8H, m), 2,3-2,6 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,2-3,4 (1H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 7,37 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J=1,4, 8,3$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,88 (1H, s ancho), 11,51 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 395 (M^+).

Ejemplo 130

1-ciclohexil-8-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazo[1,5-a]quinoxalina-4(5H)-ona



- 503 mg de 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de etilo sintetizado en el ejemplo 102 se pusieron en suspensión en 9 ml de tetrahidrofurano y en la suspensión se añadió gota a gota 1,7 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico, seguido de 23 horas de agitación a temperatura ambiente bajo
- 20

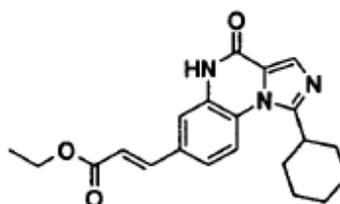
atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se vertió en agua, y cuyo pH se ajustó a 9 con ácido clorhídrico diluido y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. El producto en bruto se puso en suspensión calentando en acetona y se purificó. El producto en bruto se trató con álcali y después su pH se ajustó a 10 mediante adición de ácido clorhídrico diluido (es decir, el ácido carboxílico se disolvió en agua). De este modo los cristales precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con agua, se pusieron en suspensión con calor en 2-propanol y se purificaron. Recristalizando más los mismos en disolvente mixto N,N-dimetilformamida-agua, se obtuvieron 133 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,49 (6H, s), 1,6-2,0 (5H, m), 2,13 (2H, d ancho, J=12,3 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 5,22 (1H, s), 7,28 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s ancho), 11,28 (1H, s ancho).

MS(m/z): 325 (M⁺).

Ejemplo 131

(E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)acrilato de etilo



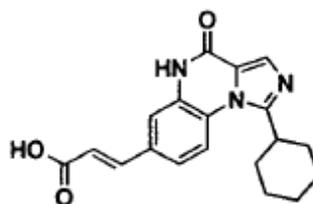
El compuesto del título se obtuvo a partir del (E)-3-[3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 68, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,28 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J=11,9 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 4,22 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,55 (1H, d, J=16,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,6-7,7 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,42 (1H, s ancho).

MS(m/z): 365 (M⁺).

20 Ejemplo 132

Ácido (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)acrílico



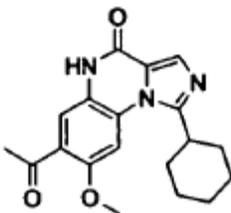
El compuesto del título se obtuvo a partir del (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)acrilato de etilo sintetizado en el Ejemplo 131 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, J=12,0 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 6,47 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=8,5 Hz), 11,42 (1H, s ancho), 12,56 (1H, s ancho).

MS(m/z): 337 (M⁺).

Ejemplo 133

7-acetil-1-ciclohexil-8-metoxiimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



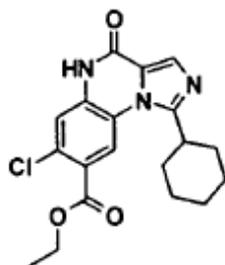
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 1-[5-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil]etanona sintetizada en el Ejemplo de producción 71 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (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, d ancho, $J=13,1$ Hz), 2,17 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,59 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 4,04 (3H, s), 7,56 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,31 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 134

- 10 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de etilo



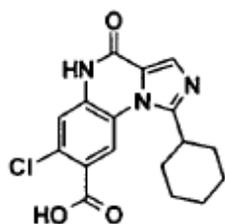
El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-amino-2-cloro-5-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 74, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,4-2,0 (7H, m), 2,10 (2H, d ancho, $J=13,1$ Hz), 3,2-3,4 (1H, m), 4,37 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,45 (1H, s), 11,68 (1H, s ancho).

- 15 MS(m/z): 375 ($M^+ + 2$), 373 (M^+).

Ejemplo 135

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



El compuesto del título se obtuvo a partir del 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato sintetizado en el Ejemplo 134 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 1,86 (2H, d ancho, $J=12,7$ Hz), 2,10 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,2-3,5 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,81 (1H, s), 8,49 (1H, s), 11,61 (1H, s ancho).

MS(m/z): 347 ($M^+ + 2$), 345 (M^+).

Ejemplo 136

7-cloro-1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida

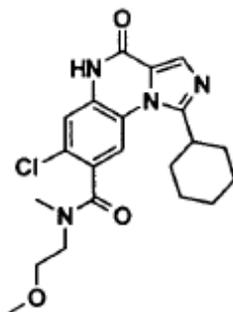
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 135 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,06 (2H, d ancho, 12,3 Hz), 2,86 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,81 (1H, s), 11,53 (1H, s ancho).

MS(m/z): 374 ($M^+ + 2$), 372 (M^+).

Ejemplo 137

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



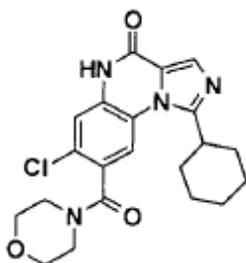
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 135 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,9 (8H, m), 2,06 (2H, d ancho, 11,6 Hz), 2,89 (1,7H, s), 3,05 (1,3H, s), 3,18 (1,3H, s), 3,32 (1,7H, s), 3,2-3,9 (5H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,81 (1H, s), 11,5-11,6 (1H, m).

MS(m/z): 418 ($M^+ + 2$), 416 (M^+).

15 Ejemplo 138

4-[(7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-yl)carbonil]morfolina



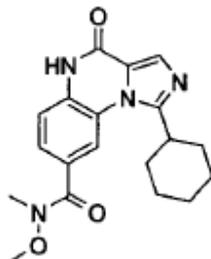
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 135 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,9 (8H, m), 2,07 (2H, d ancho, 10,4 Hz), 3,2-3,8 (9H, m), 7,41 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,81 (1H, s), 11,54 (1H, s ancho).

MS(m/z): 4168 ($M^+ + 2$), 414 (M^+).

Ejemplo 142

Ácido 1-ciclohexil-N,O-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-hidroxiámico



- Se mezclaron y agitaron durante 24 horas 6,23 g de ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 103, 2,15 g de hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxiamina, 5,75 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-étilcarbodiimida, 3,97 g de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado, 51 ml de acetonitrilo y N,N-diisopropiletilamina. El líquido de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con tetrahidrofurano y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de separar por destilación el disolvente, el residuo se puso en suspensión calentando en 200 ml de acetona y se purificó, para proporcionar 3,36 g del compuesto del título.
- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,2-3,5 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,58 (3H, s), 7,38 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 7,81 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 11,58 (1H, s ancho).

MS(m/z): 354 (M^+).

Ejemplo 143

- 15 8-acetil-1-ciclohexilimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona

A una suspensión de 354 mg de ácido 1-ciclohexil-N,O-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-hidroxiámico sintetizado en el Ejemplo 142 anterior en 10 ml de tetrahidrofurano, se añadió 1,33 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio/ tetrahidrofurano, seguido de 3,7 horas de agitación bajo atmósfera de nitrógeno y adición de 30 ml de agua. La capa orgánica extraída con disolvente mixto acetato de etilo-tetrahidrofurano se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente en éste se separó por destilación. El producto en bruto se puso en suspensión calentando en 10 ml de metanol y se purificó, para proporcionar 106 mg del compuesto del título.

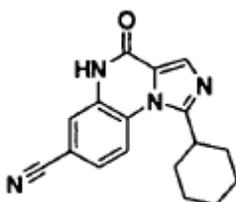
20

- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,5 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,13 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,64 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,82 (1H, s), 8,00 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,47 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 11,67 (1H, s ancho).
- 25

MS(m/z): 309 (M^+).

Ejemplo 144

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



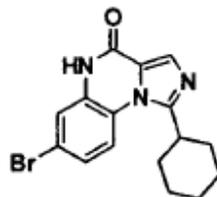
- El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo sintetizado en el Ejemplo de producción 78, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.
- 30

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,0-2,1 (2H, m), 3,3-3,5 (1H, m), 7,64 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,83 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,59 (1H, s).

MS(m/z): 291 (M^+-1).

Ejemplo 145

7-bromo-1-ciclohexilimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



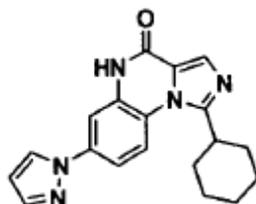
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 5-bromo-2-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)anilina sintetizada en el Ejemplo de producción 80, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,05 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 3,39 (1H, tt, $J=3,1$, 10,8 Hz), 7,45 (1H, dd, $J=2,3$, 8,9 Hz), 7,49 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,87 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,41 (1H, s).

MS(m/z): 346 ($M^+ + 1$), 344 ($M^+ - 1$).

Ejemplo 146

1-ciclohexil-7-(pirazol-1-il)imidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



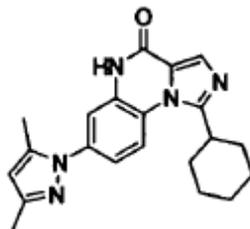
- 10 Se mezclaron y agitaron durante 22 horas a 160°C 200 mg de 7-bromo-1-ciclohexilimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona sintetizada en el Ejemplo 145 anterior, 59 mg de pirazol, 120 mg de carbonato potásico, 28 mg de yoduro de cobre y 4 ml de N,N-dimetilformamida. El líquido de reacción se vertió en agua, y la materia precipitada se recuperó por filtración. El precipitado se mezcló con amoníaco acuoso al 25% y metanol, y se calentó en agitación. La materia insoluble se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó calentando a presión reducida para proporcionar 30 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,10 (2H, d ancho, $J=12,0$ Hz), 3,46 (1H, tt, $J=3,1$, 11,0 Hz), 6,60 (1H, t, $J=1,9$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J=2,7$, 9,2 Hz), 7,79 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,01 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 11,48 (1H, s).

MS(m/z): 333 (M^+).

20 Ejemplo 147

1-ciclohexil-7-(3,5-dimetilpirazol-1-il)imidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



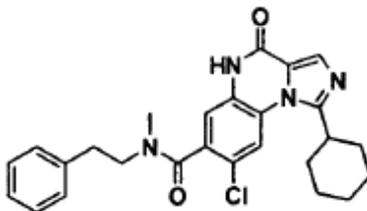
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 7-bromo-1-ciclohexilimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona sintetizada en el Ejemplo 145, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 146.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 6,13 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J=2,3$, 8,9 Hz), 7,53 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,80 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 11,39 (1H, s).

MS(m/z): 361 (M^+).

Ejemplo 148

7-cloro-1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-fenetil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



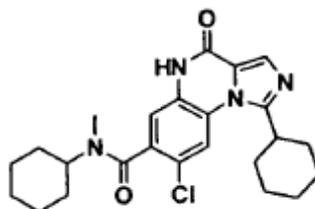
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,75 (1,5H, s), 2,7-3,0 (2H, m), 3,04 (1,5H, s), 3,3-3,5 (2H, m), 3,6-3,8 (1H, m), 6,96 (0,5H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,4 (4,5H, m), 7,81 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 11,43 (0,5H, s), 11,57 (0,5H, s).

MS(m/z): 462 (M^+).

Ejemplo 149

- 10 8-cloro-N,1-diciclohexil-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



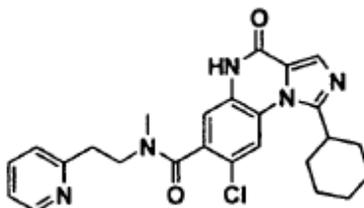
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 0,9-2,2 (20H, m), 2,69 (1,5H, s), 2,92 (1,5H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,81 (0,5H, s), 7,82 (0,5H, s), 7,88 (0,5H, s), 7,90 (0,5H, s), 11,49 (0,5H, s).

- 15 MS(m/z): 440 (M^+).

Ejemplo 150

8-cloro-1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-[2-(2-piridil)etil]-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida



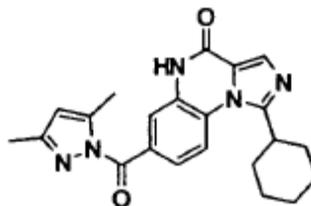
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 59.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,08 (2H, d ancho, $J=12,8$ Hz), 2,76 (1,5H, s), 2,96 (1H, tt, $J=7,3$ Hz), 3,02 (1,5H, s), 3,08 (1H, t, $J=7,3$ Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,55 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 3,86 (1H, s ancho), 6,95 (0,5H, s), 7,1-7,3 (2H, m), 7,36 (0,5H, d, $J=7,7$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,3-8,4 (0,5H, m), 8,5-8,6 (0,5H, m), 11,47 (0,5H, s), 11,58 (0,5H, s).

MS(m/z): 463 (M^+).

Ejemplo 151

1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]-3,5-dimetilpirazol



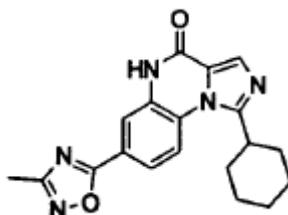
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=12,3$ Hz), 2,20 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 6,33 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,51 (1H, s).

MS(m/z): 388 ($M^+ - 1$).

Ejemplo 152

- 10 1-ciclohexil-7-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)imidazo-[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



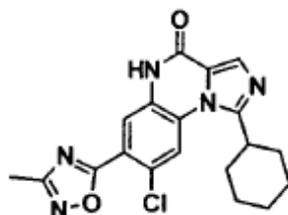
Se mezclaron y agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente 300 mg de ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 58, 5 ml de N,N-dimetilacetamida y 266 mg de 1,1'-carbonildiimidazol. Al líquido de reacción se añadieron 143 mg de N-hidroxiacetamida, seguido de 12 horas en agitación a 110°C. Después de retornarlo a la temperatura ambiente, se añadió agua al mismo y se recuperó la materia precipitada por filtración. Secando el precipitado por calentamiento a presión reducida, se obtuvieron 210 mg del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,09 (2H, d ancho, $J=13,0$ Hz), 2,43 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,94 (1H, dd, $J=1,5, 8,9$ Hz), 8,00 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,58 (1H, s).

MS(m/z): 348 ($M^+ - 1$).

20 Ejemplo 153

8-cloro-1-ciclohexil-7-(3-metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)imidazo-[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona



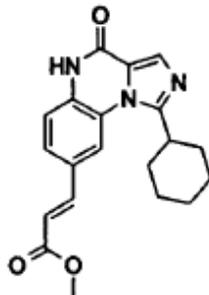
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 84, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 152.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-2,0 (7H, m), 2,11 (2H, d ancho, $J=12,0$ Hz), 2,47 (3H, s), 3,4-3,5 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,02 (1H, s), 8,05 (1H, s), 11,65 (1H, s).

MS(m/z): 383 (M^+).

Ejemplo 154

(E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrilato de metilo



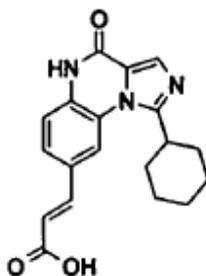
El compuesto del título se obtuvo a partir del (E)-3-[4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 82, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-2,0 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,59 (1H, d, $J=15,8$ Hz), 7,35 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,7-7,9 (3H, m), 8,11 (1H, s), 11,56 (1H, s).

MS(m/z): 351 (M^+)

Ejemplo 155

Ácido (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrílico



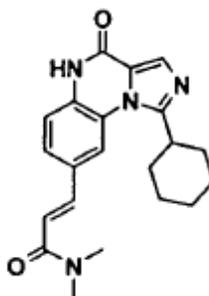
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrilato de metilo sintetizado en el Ejemplo 154, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J=15,8$ Hz), 7,35 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=15,8$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,79 (1H, s), 8,08 (1H, s), 11,54 (1H, s), 12,45 (1H, s).

- 15 MS(m/z): 337 (M^+).

Ejemplo 156

(E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)-N,N-dimetilacrilamida



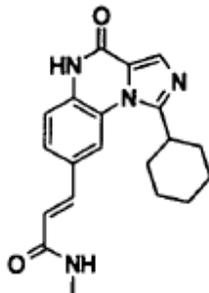
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrílico sintetizado en el Ejemplo 155, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,5-3,7 (1H, m),

7,15 (1H, d, J=15,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J=15,4 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,07 (1H, s), 11,48 (1H, s).
MS(m/z): 364 (M⁺).

Ejemplo 157

(E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)-N-metilacrilamida



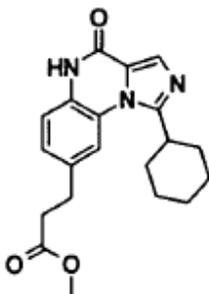
5 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrilico sintetizado en el Ejemplo 155, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,73 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,5-3,7 (1H, m), 6,57 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,52 (1H, d, J=15,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J=1,2, 8,5 Hz), 7,79 (1H, s), 8,01 (1H, s ancho), 8,09 (1H, q, J=4,4 Hz), 11,50 (1H, s).

10 MS(m/z): 350 (M⁺).

Ejemplo 158

3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)propanoato de metilo



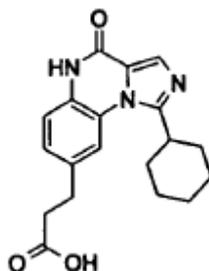
2,0 g de (E)-3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)acrilato de metilo sintetizado en el Ejemplo 154 se disolvieron en 100 ml de ácido acético, y se añadió a la solución de 200 mg de Pd al 10%/C en atmósfera de nitrógeno. Después de sustituir la atmósfera con hidrógeno, se agitó el líquido de reacción a 25°C durante 2 días. El líquido de reacción se filtró a través de Celite y del filtrado se separó el disolvente por destilación para proporcionar 1,48 g del compuesto del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,4-3,6 (1H, m), 3,58 (3H, s), 7,25 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,77 (1H, s), 11,29 (1H, s).

20 MS(m/z): 353 (M⁺).

Ejemplo 159

Ácido 3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)propanoico



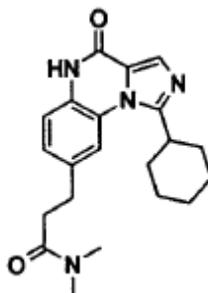
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)propanoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 158 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,61 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,93 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,3-3,6 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,28 (1H, s), 12,17 (1H, s).

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

Ejemplo 160

3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)-N,N-dimetilpropionamida



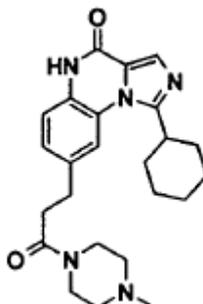
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)propanoico sintetizado en el Ejemplo 159 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,66 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,82 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,93 (3H, s), 3,4-3,6 (1H, m), 7,25 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,83 (1H, s), 11,26 (1H, s).

MS(m/z): 366 (M^+).

15 Ejemplo 161

1-[3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)propanoil]-4-metilpiperazina



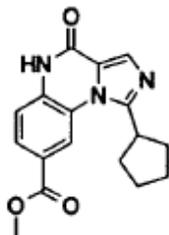
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 3-(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-il)propanoico sintetizado en el Ejemplo 159 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,0-2,2 (9H, m), 2,67 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,93 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,3-3,6 (5H, m), 7,25 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,80 (1H, s), 11,26 (1H, s).

MS(m/z): 421 (M⁺).

Ejemplo 162

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



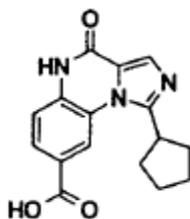
El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 84, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 3,84 (1H, quin, J=7,0 Hz), 3,89 (3H, s), 7,40 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,92 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 8,64 (1H, d, J=1,6 Hz), 11,69 (1H, s).

MS(m/z): 310 (M⁺-1).

Ejemplo 163

10 Ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico



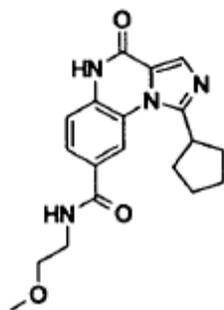
El compuesto del título se obtuvo a partir del 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxilato de metilo sintetizado en el Ejemplo 162 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 3,88 (1H, quin, J=7,2 Hz), 7,40 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J=1,6, 8,5 Hz), 8,67 (1H, d, J=1,2 Hz), 11,66 (1H, s), 13,10 (1H, s).

15 MS(m/z): 296 (M⁺-1).

Ejemplo 164

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



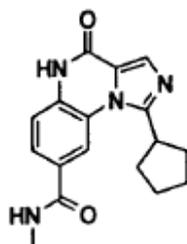
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,4-3,6 (4H, m), 3,98 (1H, quin, J=7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J=1,6, 8,5 Hz), 8,58 (1H, d, J=1,1 Hz), 8,63 (1H, t ancho, J=5,0 Hz), 11,55 (1H, s).

MS(m/z): 354 (M⁺).

Ejemplo 165

1-ciclopentil-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



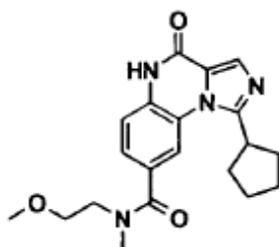
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 2,83 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,96 (1H, quin, J=7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,79 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J=1,6, 8,5 Hz), 8,58 (1H, d, J=1,2 Hz), 11,55 (1H, s).

MS(m/z): 310 (M⁺).

Ejemplo 166

10 1-ciclopentil-N-(2-metoxietilmetil)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



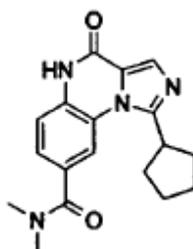
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 3,02 (3H, s), 3,1-3,4 (5H, m), 3,4-3,8 (2H, m), 3,87 (1H, quin, J=6,9 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,43 (1H, dd, J=1,2, 8,1 Hz), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=1,2 Hz), 11,50 (1H, s).

MS(m/z): 368 (M⁺).

Ejemplo 167

1-ciclopentil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida



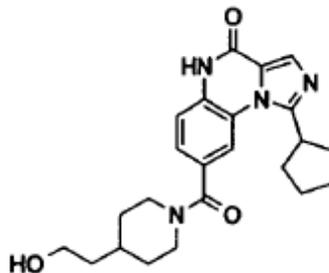
20 El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,3 (4H, m), 3,01 (6H, s), 3,91 (1H, quin, J=7,1 Hz), 7,36 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J=1,5, 8,5 Hz), 7,78 (1H, s), 8,10 (1H, s ancho), 11,51 (1H, s).

MS(m/z): 324 (M⁺).

Ejemplo 168

1-[(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]-4-(2-hidroxiethyl)piperidina



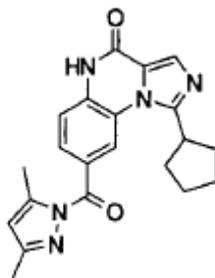
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,0-1,2 (2H, m), 1,3-1,5 (2H, m), 1,6-1,9 (8H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,8-3,1 (3H, m), 3,46 (2H, q, $J=6,0$ Hz), 3,88 (1H, quin, $J=7,3$ Hz), 4,37 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=1,2, 8,5$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 11,42 (1H, s).

MS(m/z): 407 (M^+-1).

Ejemplo 169

10 1-[(1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil]-3,5-dimetilpirazol



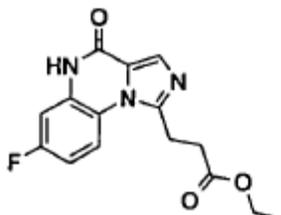
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico sintetizado en el Ejemplo 163, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 33.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,5-1,7 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,0-2,2 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,58 (3H, s), 3,83 (1H, quin, $J=7,3$ Hz), 6,32 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,98 (1H, dd, $J=1,6, 8,5$ Hz), 8,87 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 11,69 (1H, s).

MS(m/z): 375 (M^+).

Ejemplo 174 (no según la presente invención)

3-(7-fluoro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



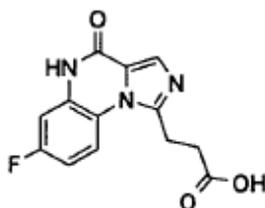
- 20 Se mezclaron y calentaron a reflujo durante 0,5 hora 94 mg de 3-[1-(2-amino-4-fluorofenil)1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo, 83 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 1 ml de 1,2-diclorobenceno. Se añadió 1 ml más de 1,2-diclorobenceno y se continuó calentando a reflujo durante 3 horas más. Dejando enfriar el líquido de reacción, se recuperó el precipitado por filtración, y se lavó con éter dietílico y acetato de etilo, en el orden indicado. Los cristales resultantes se disolvieron en una mezcla líquida de tetrahydrofurano y metanol, y la mezcla insoluble se separó por filtración. Destilando el disolvente a presión reducida se obtuvieron 70 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,00 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,49 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,0-7,2 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,0-8,2 (1H, m), 11,45 (1H, s ancho).

MS(m/z): 303 (M^+), 230 (base).

Ejemplo 175

5 Ácido 3-(7-fluoro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



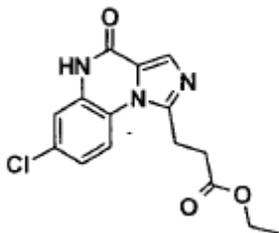
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(7-fluoro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 174 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,91 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,45 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,0-7,2 (2H, m), 7,77 (1H, s), 8,0-8,1 (1H, m), 11,45 (1H, s ancho), 12,21 (1H, s ancho).

10 MS(m/z): 275 (M^+), 230 (base).

Ejemplo 176 (no según la presente invención)

3-(7-cloro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



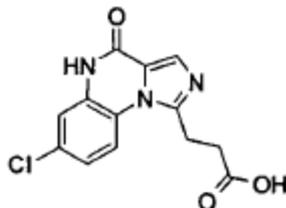
Se mezclaron y calentaron en atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 12 horas 1,04 g de 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno, 1,00 g de 3-(1H-imidazol-2-il) propanoato de etilo, 1,64 g de carbonato potásico, 20 ml de N,N-dimetilacetamida. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua para inducir la separación de fases. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se separó de disolvente por destilación. El compuesto obtenido de este modo se disolvió en 3 ml de ácido acético y 10 ml de agua y al que se añadieron 6,00 g de hidrosulfito de sodio al 85%, seguido de 2 horas de calentamiento a reflujo. El líquido de reacción se enfrió con hielo y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Extrayendo el mismo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y del que se retiró el disolvente por destilación. El compuesto resultante se mezcló con 1,4 g de 1,1'-carbonildiimidazol y 20 ml de 1,2-diclorobenceno y se calentó a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó por destilación y se añadió metanol, seguido de agitación toda la noche. Se recuperaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con metanol y se secaron en corriente de aire para proporcionar 530 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,48 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J=2,3, 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,45 (1H, s ancho).

MS(m/z): 321 ($M^+ + 2$), 319 (M^+).

Ejemplo 177

Ácido 3-(7-cloro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



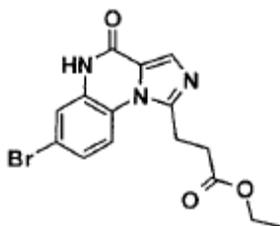
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(7-cloro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 176 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,90 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,44 (2H, t, J=6,6 Hz), 7,30 (1H, dd, J=2,7, 8,9 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,78 (1H, s), 8,05 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,45 (1H, s), 12,21 (1H, s ancho).

MS(m/z): 293 ($M^+ + 2$), 291 (M^+), 248, 246.

Ejemplo 179 (no según la presente invención)

3-(7-bromo-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



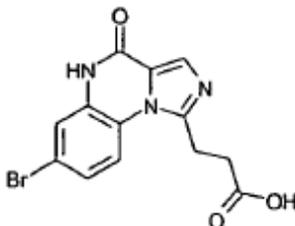
- 10 Se calentó a 100°C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno una mezcla de 324 mg de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno, 248 mg de 3-(1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo, 407 mg de carbonato potásico y 10 ml de N,N-dimetilacetamida. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua para inducir la separación de fases. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se separó de disolvente por destilación.
- 15 La sustancia oleosa obtenida de este modo se disolvió en una mezcla líquida de 10 ml de ácido acético y 10 ml de agua y a la solución añadieron 1,51 g de hidrosulfito de sodio al 85%, seguido de 2 horas de calentamiento a reflujo. El líquido de reacción se enfrió con hielo y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Extrayendo el mismo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y del que se retiró el disolvente por destilación. A la sustancia oleosa resultante se añadieron 358 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 20 ml de 1,2-diclorobenceno, seguido de calentamiento a reflujo durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno.
- 20 El disolvente se separó por destilación y se añadió metanol al residuo y se agitó toda la noche. Se recuperaron por filtración los cristales precipitados de este modo, se lavaron con metanol y se secaron en corriente de aire para proporcionar 112 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,18 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,48 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,3 Hz), 7,41 (1H, dd, J=2,3, 8,8 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,78 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8,8 Hz), 11,44 (1H, s).

- 25 MS(m/z): 365 ($M^+ + 2$), 363 (M^+).

Ejemplo 180

Ácido 3-(7-bromo-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



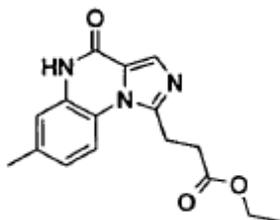
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(7-bromo-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 179, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,90 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,44 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J=2,3, 9,1$ Hz), 7,49 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,99 (1H, d, $J=9,1$ Hz), 11,43 (1H, s), 12,22 (1H, s ancho).

MS(m/z): 337 ($M^+ + 2$), 335 (M^+).

Ejemplo 181 (no según la presente invención)

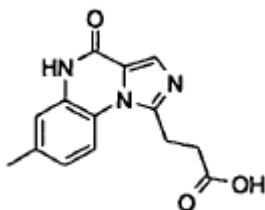
3-(7-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(2-amino-4-metilfenil)-1Himidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 94, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 123.

Ejemplo 182

Ácido 3-(7-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



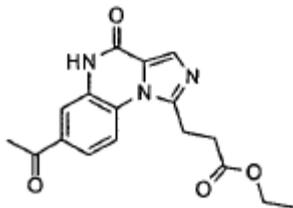
- 15 Se mezclaron y calentaron a reflujo durante 1,5 horas 160 mg de 3-[1-(2-amino-4-metilfenil)1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo, 143 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 6 ml de 1,2-diclorobenceno. Se dejó enfriar el líquido de reacción y se recuperó el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo. Una vez secado a presión reducida, el producto se mezcló con 3 ml de etanol y 3,0 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se calentó a reflujo durante 20 minutos. Enfriando el líquido de reacción, se añadieron 3,0 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se recuperaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron en corriente de aire para proporcionar 82 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 2,35 (3H, s), 2,90 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,45 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J=1,2, 8,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 11,29 (1H, s ancho), 12,20 (1H, s ancho).

MS(m/z): 271 (M^+), 226 (base).

Ejemplo 183 (no según la presente invención)

3-(7-acetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



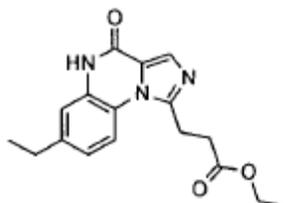
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(4-acetil-2-aminofenil)-1Himidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 96, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,18 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,61 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,53 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J=1,9, 8,9$ Hz), 7,89 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 11,49 (1H, s ancho).

MS(m/z): 327 (M^+), 254 (base).

Ejemplo 184 (no según la presente invención)

- 10 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



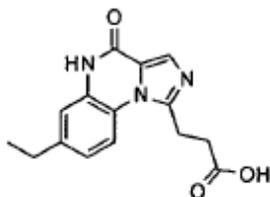
Se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 43 horas una mezcla de 131 mg de 3-(7-acetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 183 anterior, 100 mg de catalizador de Pearlman y 5 ml de ácido acético. A continuación se añadieron 75 mg de catalizador de Pearlman y se calentó suavemente el líquido de reacción. Veintidos horas después, el líquido de reacción se filtró a través de Celite y se añadieron 30 ml de agua al filtrado. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó en corriente de aire con calentamiento para proporcionar 65 mg del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,19 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,21 (3H, t, $J=7,7$ Hz), 2,66 (2H, q, $J=7,7$ Hz), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,50 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 11,26 (1H, s ancho).

- 20 MS(m/z): 313 (M^+), 240 (base).

Ejemplo 185

Ácido 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



- 25 A una mezcla de 50 mg de 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el ejemplo 184 anterior y 3 ml de etanol, se añadió 1,2 ml de solución 1 N de hidróxido sódico y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar el líquido de reacción y se añadió 1,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se recuperaron por filtración los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron en corriente de aire para proporcionar 37 mg del compuesto del título.

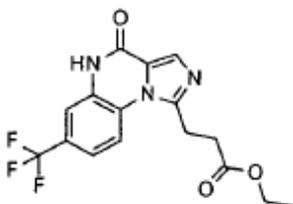
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 2,91 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,46 (2H, t, $J=6,7$ Hz),

7,12 (1H, dd, J=1,9, 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,74 (1H, s), 7,96 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,29 (1H, s ancho), 12,20 (1H, s ancho).

MS(m/z): 285 (M⁺), 240 (base).

Ejemplo 186 (no según la presente invención)

5 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo



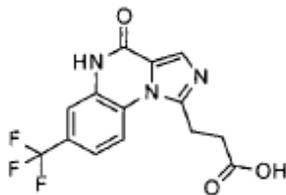
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 98, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 4.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,99 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,53 (2H, t, J=6,7 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,59 (1H, dd, J=1,5, 8,9 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,82 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,58 (1H, s ancho).

10 MS(m/z): 353 (M⁺), 280 (base).

Ejemplo 187

Ácido 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico



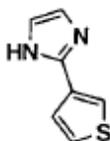
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo 186 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 58.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 2,93 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,50 (2H, t, J=6,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J=1,5, 8,9 Hz), 7,65 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,82 (1H, s), 8,25 (1H, d, J=8,9 Hz), 11,57 (1H, s ancho), 12,24 (1H, s ancho).

MS(m/z): 325 (M⁺), 280 (base).

Ejemplo de producción 2

20 2-(3-tienil)-1H-imidazol



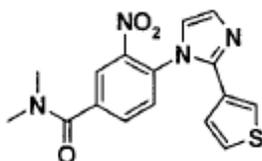
A 11,96 g de tiofeno-3-carbaldehído, se añadieron 142 ml de etanol, y en el que se añadieron sucesivamente gota a gota bajo enfriamiento con hielo, 25 ml de solución de glioxal al 40% y 53 ml amoniaco acuoso al 25%, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de separar el disolvente por destilación, se añadió agua al residuo, seguido de extracción con un disolvente mixto de tetrahidrofurano y éter metil-terc-butílico. La capa orgánica se lavó con agua y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se volvió alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico. Extrayendo la misma con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 1,50 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 7,10 (2H, s ancho), 7,37 (1H, dd, J=2,7, 5,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=1,4, 5,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,2, 3,1 Hz).

MS (m/z): 150 (M⁺).

Ejemplo de producción 3

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

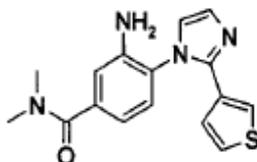


- 5 Se mezclaron 1,06 g de 4-fluoro-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida, 747 mg de 2-(3-tienil)-1H-imidazol sintetizado en el Ejemplo de producción 2 anterior, 1,37 g de carbonato de potasio y 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y su temperatura exterior se calentó a 100°C durante 6,5 horas. El líquido de reacción 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.
- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,9-3,3 (6H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,09 (1H, 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).

MS (m/z): 342(M⁺).

Ejemplo de producción 4

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



15

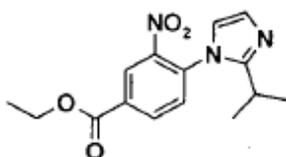
- A 1,60 g de N,N-dimetil-3-nitro-4-[2-(3-tienil)-1H-imidazol-1-il]benzamida, se añadieron 5,8 ml de ácido acético y 5,8 ml de agua y se disolvieron con agitación. A la solución se añadió poco a poco 3,25 g de hiposulfito sódico al 85%, seguido de calentamiento a reflujo durante 3,3 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, al que se añadió acetato de etilo, y a continuación se añadió poco a poco amoníaco acuoso al 25% para volver 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.
- 20

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,8-3,3 (6H, m), 3,72(2H, s ancho), 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⁺).

25 Ejemplo de producción 9

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



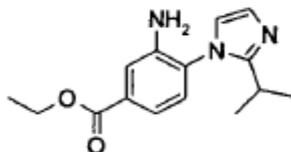
- Se calentó a reflujo durante 24 horas una mezcla de 4,26 g de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo, 2,20 g de 2-isopropilimidazol, 5,2 ml de N,N-diisopropiletilamina y 40 ml de acetonitrilo. Después de separar el disolvente por destilación, se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se separó del disolvente por destilación, para proporcionar 4,95 g del compuesto del título.
- 30

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,23 (6H, d, J=6,9 Hz), 1,44 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,6-2,8 (1H, m), 4,47 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,85 (1H, d, J=1, 5 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,7, 8,3 Hz), 8,67 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 303 (M⁺).

Ejemplo de producción 10

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



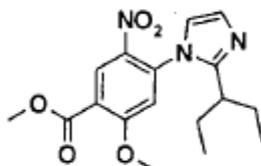
- Se agitó durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno una mezcla de 4,94 g de 4-(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 9 anterior, 150 ml de metanol y 500 mg de carbón en paladio al 10%. después de retirar la materia insoluble, se separó el disolvente por destilación para proporcionar 4,12 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,22 (6H, t, $J=6,7$ Hz), 1,39 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,7-2,9 (1H, m), 3,70 (2H, s ancho), 4,38 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,0-7,2 (2H, m), 7,4-7,6 (2H, m).

MS (m/z): 273 (M^+).

10 Ejemplo de producción 19

4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il]-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo



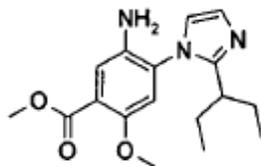
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,75 (6H, t, $J=7,3$ Hz), 1,5-1,9 (4H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,88 (3H, s), 6,91 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,64 (1H, s).

- 15 MS (m/z): 347 (M^+).

Ejemplo de producción 20

5-amino-4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il]-2-metoxibenzoato de metilo



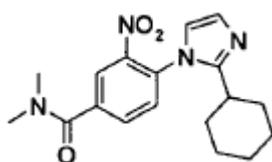
- El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-[2-(1-etilpropil)-1H-imidazol-1-il]-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 19 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,7-0,9 (6H, m), 1,5-1,9 (4H, m), 2,2-2,5 (1H, m), 3,40 (2H, s ancho), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,69 (1H, s), 6,88 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,27 (1H, s).

MS (m/z): 317 (M^+).

Ejemplo de producción 23

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



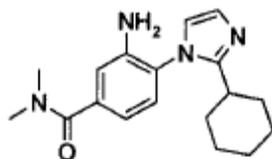
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 3.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,4-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,9-3,3 (6H, m), 6,82 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,11 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,47 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,79 (1H, dd, J=1,9, 8,1 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 342 (M⁺).

Ejemplo de producción 24

3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetilbenzamida



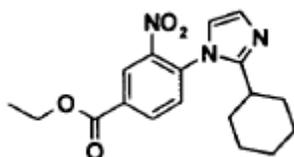
El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-nitrobenzamida sintetizado en el Ejemplo de producción 23 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 2,9-3,3 (6H, m), 3,64 (2H, m), 6,7-7,0 (2H, m), 6,87 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,07 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,14 (1H, d, J=1,2 Hz).

MS (m/z): 312 (M⁺).

15 Ejemplo de producción 25

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



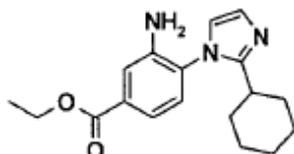
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo 15.

¹H-RMN (CDCl₃, 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=1,2 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

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



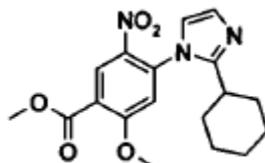
El compuesto del título se obtuvo a partir de 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 25 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (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, s ancho), 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).

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

Ejemplo de producción 27

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



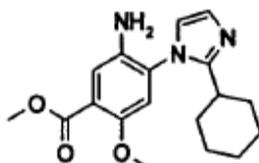
10 Se calentó a 100°C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno una mezcla de 8,57 g de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo, 5,61 g de 2-ciclohexilimidazol, 10,34 g de carbonato potásico y 75 ml de N,N-dimetilacetamida. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se separó del disolvente por destilación para proporcionar 13,52 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 6,91 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,66 (1H, s).

15 MS (m/z): 359 (M^+).

Ejemplo de producción 28

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



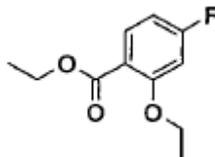
20 A 13,51 g de 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo de producción 27 anterior, se añadieron 55 ml de ácido acético y 55 ml de agua y se calentaron para formar una solución, a la que se añadieron poco a poco 22,59 g de hiposulfito sódico al 87%, seguido de calentamiento a reflujo durante 3,2 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, al que se añadieron acetato de etilo y tetrahidrofurano, y se volvió débilmente alcalina mediante adición poco a poco de amoníaco acuoso al 25%. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se separó del disolvente por destilación para proporcionar 9,13 g del compuesto del título.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,37 (2H, s ancho), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,72 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,15 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,29 (1H, s).

MS (m/z): 329 (M^+).

Ejemplo de producción 31

2-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo



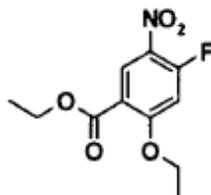
5 A una mezcla líquida de 5,00 g de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico, 32 ml de tolueno y 13,29 g de carbonato potásico, se añadieron gota a gota 12,6 ml de sulfato de dietilo, seguido de una hora de agitación a temperatura ambiente y adición posterior de 25 ml de tolueno. Después de 16 horas de calentamiento a reflujo, se dejó enfriar el líquido de reacción, al que se añadió éter metil terc-butílico y todo el líquido se vertió en agua con hielo. Se extrajo la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 6,52 g del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,37 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,47 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 4,08 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 4,33 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,6-6,7 (2H, m), 7,7-7,9 (1H, m).

MS (m/z): 212 ($M^+ + 1$).

Ejemplo de producción 32

2-etoxi-4-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo



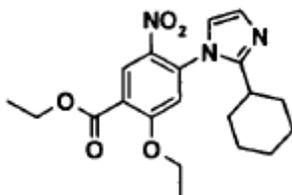
15 En atmósfera de nitrógeno, a 6,51 g de 2-etoxi-4-fluorobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 31 anterior, se añadieron 34 ml de ácido sulfúrico conc. bajo enfriamiento con hielo. Se añadieron además poco a poco 3,26 g de nitrato potásico, bajo enfriamiento con hielo con sal, seguido de agitación durante 3,4 horas enfriando con hielo. El líquido de reacción se vertió en agua con hielo, y los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Recristalizando los cristales en disolvente mixto éter metil terc-butílico-hexano, se obtuvieron 4,49 g del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,39 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,52 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,18 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 4,37 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,78 (1H, d, $J=12,7$ Hz), 8,66 (1H, d, $J=8,9$ Hz).

MS (m/z): 2572 (M^+).

Ejemplo de producción 33

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-etoxi-5-nitrobenzoato de etilo



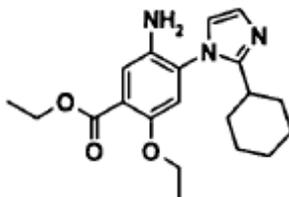
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del 2-etoxi-4-fluoro-5-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 32 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,43 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,52 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,4-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,19 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 4,43 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,88 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 8,63 (1H, s).

30 MS (m/z): 387 (M^+).

Ejemplo de producción 34

5-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-etoxibenzoato de etilo



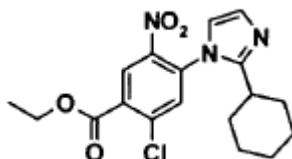
El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-etoxi-5-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 33 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,9 (16H, m), 2,3-2,6 (1H, m), 3,36 (2H, s ancho), 3,99 (2H, q, $J=6,9$ Hz), 4,38 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,26 (1H, s).

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

Ejemplo de producción 35

10 2-cloro-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobenzoato de etilo



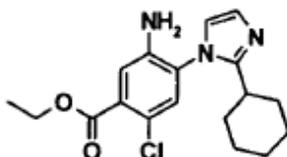
El compuesto del título se obtuvo a partir del 6-cloro-4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,46 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,49 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,54 (1H, s), 8,56 (1H, s).

15 MS (m/z): 379 ($M^+ + 2$), 377 (M^+).

Ejemplo de producción 36

5-amino-2-cloro-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-benzoato de etilo



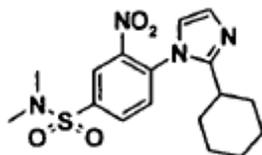
El compuesto del título se obtuvo a partir del 2-cloro-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 35 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,70 (2H, s ancho), 4,42 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,81 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,26 (1H, s).

MS (m/z): 349 ($M^+ + 2$), 347 (M^+).

Ejemplo de producción 37

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-nitrobenzenosulfonamida



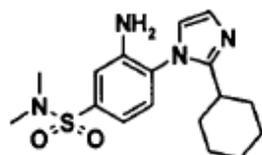
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,88 (6H, s), 6,84 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,14 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,11 (1H, dd, J=2,1, 8,3 Hz), 8,39 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 378 (M⁺).

Ejemplo de producción 38

3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-benzenosulfonamida



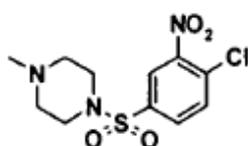
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N,N-dimetil-3-nitrobenzenosulfonamida sintetizada en el Ejemplo de producción 37 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 2,79 (6H, s), 3,85 (2H, s ancho), 6,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,1-7,3 (4H, m).

MS (m/z): 348 (M⁺).

15 Ejemplo de producción 39

1-(4-cloro-3-nitrobenzenosulfonyl)-4-metilpiperazina



Se mezclaron 3,6 ml de N-metilpiperazina, 5,7 ml de N,N-diisopropiletilamina y 31 ml de tetrahidrofurano y se añadieron gota a gota a una solución de 8,19 g de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonyl en 51 ml de tetrahidrofurano, bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo.

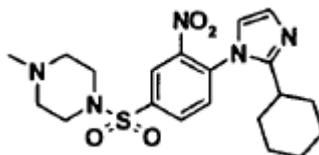
La agitación se continuó luego durante 17 horas a temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación y el residuo se vertió en agua, de la que se elevó el pH a 9 con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguida de extracción con disolvente mixto acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y del cual se separó el disolvente por destilación. Recristalizando el producto en bruto en disolvente mixto acetato de etilo-hexano, se obtuvieron 4,29 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,28 (3H, s), 2,4-2,6 (4H, m), 3,10 (4H, s ancho), 7,73 (1H, d, 8,5 Hz), 7,86 (1H, dd, J=2,3, 8,5 Hz), 8,22 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 321 (M⁺+2), 319 (M⁺).

Ejemplo de producción 40

1-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzenosulfonil]-4-metilpiperazina



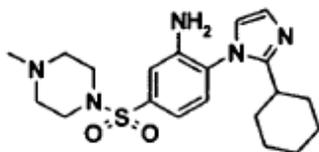
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 1-(4-cloro-3-nitrobenzenosulfonil)-4-metilpiperazina sintetizada en el Ejemplo de producción 39 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,4-2,7 (4H, m), 3,19 (4H, s ancho), 6,81 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J=1,9$, 8,1 Hz), 8,36 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

MS (m/z): 433 (M^+).

Ejemplo de producción 41

1-[3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-bencenosulfonil]-4-metilpiperazina



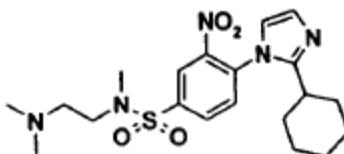
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de la 1-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzenosulfonil]-4-metilpiperazina sintetizada en el Ejemplo de producción 40 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,2-2,5 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,4-2,7 (4H, m), 3,13 (4H, s ancho), 3,83 (2H, s ancho), 6,81 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,1-7,3 (4H, m).

- 15 MS (m/z): 403 (M^+).

Ejemplo de producción 42

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-3-nitrobenzenosulfonamida



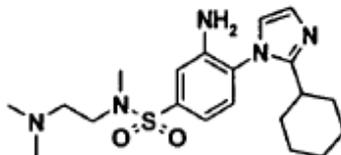
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,1-2,4 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,49 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 2,95 (3H, s), 3,36 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,56 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J=1,9$, 8,1 Hz), 8,58 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

MS (m/z): 434 ($M^+ + 1$).

Ejemplo de producción 43

3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilbencenosulfonamida



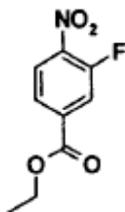
El compuesto del título se obtuvo a partir de la 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-metil-3-nitrobencenosulfonamida sintetizada en el Ejemplo de producción 42 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,9 (10H, m), 2,1-2,4 (1H, m), 2,26 (6H, s), 2,51 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,87 (3H, s), 3,19 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 3,83 (2H, s ancho), 6,84 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,1-7,3 (4H, m).

MS (m/z): 404 ($M^+ + 1$).

Ejemplo de producción 44

10 3-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo



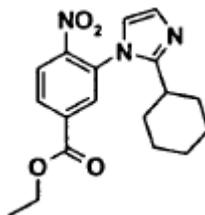
A la mezcla líquida de 9,71 g de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico y 35 ml de etanol, se añadió 1,6 ml de ácido sulfúrico conc., seguido de 16 horas de calentamiento a reflujo. Después de separar por destilación el disolvente, se añadieron agua y éter metil terc-butílico al residuo. Se extrajo la capa orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación, se obtuvieron 7,40 g del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,43 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 8,0-8,2 (1H, m).

MS (m/z): 213 (M^+).

Ejemplo de producción 45

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



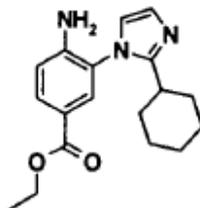
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 44 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,43 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,46 (2H, q $J=7,1$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,0-8,2 (2H, m), 8,30 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz).

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

Ejemplo de producción 46

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



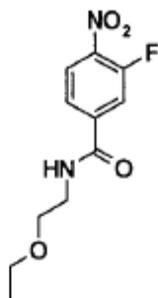
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 45 anterior, mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,36 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,5-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,96 (2H, s ancho), 4,2-4,5 (2H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 7,14 (1H, d $J=1,2$ Hz), 7,78 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J=2,1, 8,7$ Hz).

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

Ejemplo de producción 47

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



10

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 hidrocloreuro 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.

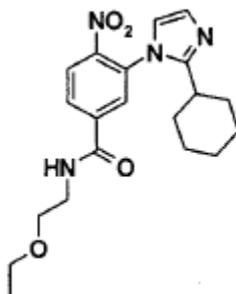
15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 3,4-3,8 (6H, m), 6,57 (1H, s ancho), 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).

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

20 Ejemplo de producción 48

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



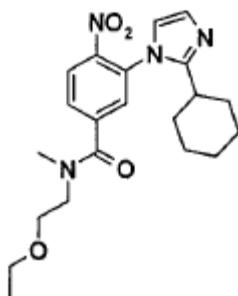
El compuesto del título se obtuvo a partir de N-(2-etoxietil)-3-fluoro-4-nitrobenzamida sintetizada en el Ejemplo de producción 47 anterior, por las operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (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, $J=6,9$ Hz), 3,6-3,8 (4H, m), 6,75 (1H, s ancho) , 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, $J=8,5$ Hz).

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

5 Ejemplo de producción 49

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



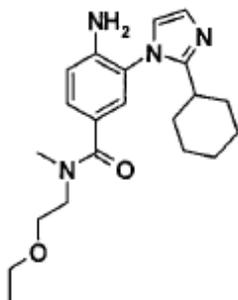
A la solución de 3,86 g de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-4-nitrobenzamida sintetizado como en el Ejemplo de producción 48 anterior, en 32 ml de N,N-dimetilacetamida, se añadió hidruro de sodio (formado por lavado de hidruro de sodio al 60%, 600 de oleaginosidad mg con hexano) con 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 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).

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

Ejemplo de producción 50

20 4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)- N-(2-etoxietil)-N-metilbenzamida



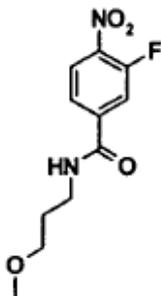
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(2-etoxietil)-N-metil-4-nitrobenzamida sintetizado como en el Ejemplo de producción 49 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (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 51

3-fluoro- N-(3-metoxipropil)-N-nitrobenzamida



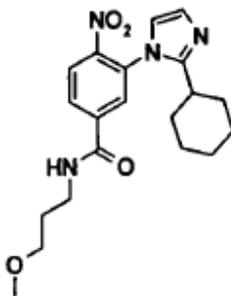
El compuesto del título se obtuvo mediante las operaciones similares a las del Ejemplo de producción 47.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,8-2,0 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,5-3,7 (4H, m), 7,23 (1H, s ancho), 7,61 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J=1,6, 11,2$ Hz), 8,10 (1H, dd, $J=6,9, 8,1$ Hz).

MS (m/z): 256 (M^+).

Ejemplo de producción 52

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



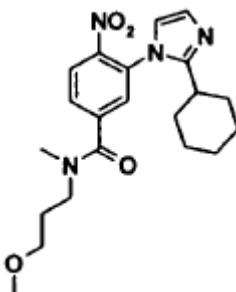
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-fluoro-N-(3-metoxipropil)-N-nitrobenzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 51 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,8 (7H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,5-3,7 (4H, m), 6,84 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,38 (1H, s ancho), 7,82 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,97 (1H, dd, $J=1,5, 8,5$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=8,5$ Hz).

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

Ejemplo de producción 53

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



El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-metoxipropil)-4-nitrobenzamida

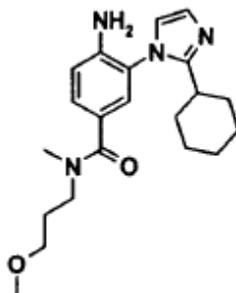
sintetizada como en el Ejemplo de producción 52 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 49.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-2,0 (9H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,8-3,8 (10H, m), 6,84 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=8,5$ Hz).

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

Ejemplo de producción 54

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



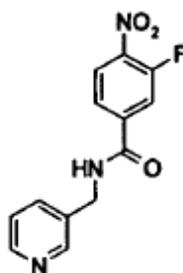
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-(3-metoxipropil)-N-metil-4-nitrobenzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 53 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,3 (3H, m), 1,5-2,0 (9H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,1-3,7 (7H, m), 3,74 (2H, s ancho), 6,81 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,83 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz).

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

15 Ejemplo de producción 55

3-fluoro-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida



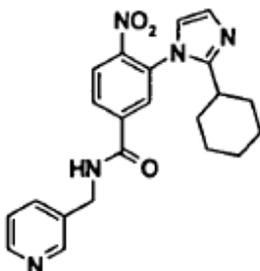
Se mezclaron y agitaron durante 20 horas 2,78 g de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico, 1,55 ml de 3-piridilmetilamina, 2,61 ml de N,N-diisopropiletilamina, 4,31 g de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 2,98 g de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado y 39 ml de acetonitrilo. El líquido de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada por el orden indicado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando por destilación el disolvente, se obtuvieron 4,09 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 4,67 (2H, d, $J=5,8$ Hz), 6,69 (1H, s ancho), 7,2-7,4 (1H, m), 7,6-7,9 (3H, m), 8,12 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 8,57 (1H, d, $J=3,5$ Hz), 8,60 (1H, s).

25 MS (m/z): 275 (M^+).

Ejemplo de producción 56

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida



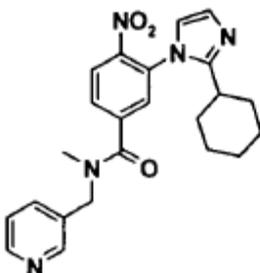
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-fluoro-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 55 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 2.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,9-1,2 (3H, m), 1,3-1,8 (7H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 4,71 (2H, s ancho), 6,79 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 7,2-7,4 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,94 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,29 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J=1,5, 5,0$ Hz), 8,57 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,5-8,7 (1H, m).

MS (m/z): 405 (M^+).

Ejemplo de producción 57

- 10 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida

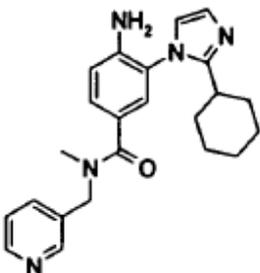


El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 56 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 49.

MS (m/z): 419 (M^+).

- 15 Ejemplo de producción 58

4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida



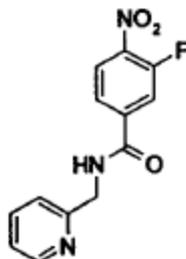
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(3-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 57 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,79 (2H, s ancho), 4,6-4,8 (2H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,43 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 7,5-7,8 (1H, m), 8,4-8,7 (2H, m).

MS (m/z): 389 (M⁺).

Ejemplo de producción 59

3-fluoro-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida



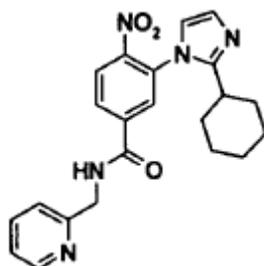
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 55.

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,76 (2H, d, J=4,2 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,6-8,0 (4H, m), 8,14 (1H, t, J=7,3, 8,5 Hz), 8,57 (1H, d, J=5,0 Hz).

MS (m/z): 275 (M⁺).

Ejemplo de producción 60

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida



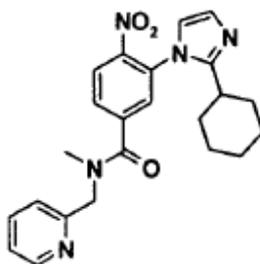
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-fluoro-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 59 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 4,78 (2H, d, J=4,2 Hz), 6,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,2-7,4 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,72 (1H, dt, J=1,5, 7,7 Hz), 7,94 (1H, d, J=1,5 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,0-8,2 (2H, m), 8,56 (1H, d, J=4,2 Hz).

- 15 MS (m/z): 405 (M⁺).

Ejemplo de producción 61

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida

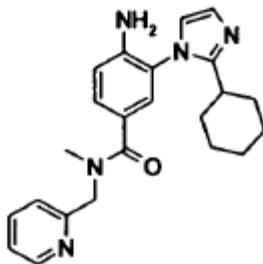


- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 60 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 49.

MS (m/z): 419 (M⁺).

Ejemplo de producción 62

4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-N-(2-piridilmetil)benzamida



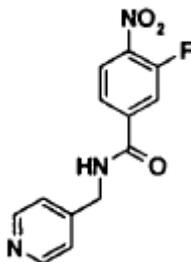
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(2-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 61 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,9-1,4 (3H, m), 1,4-2,0 (7H, m), 2,2-2,5 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,76 (2H, s ancho), 4,4-5,0 (2H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 7,0-7,4 (4H, m), 7,46 (1H, dd, $J=1,7, 8,3$ Hz), 7,68 (1H, dt, $J=1,9, 7,7$ Hz), 8,5-8,7 (1H, m).

MS (m/z): 389 (M^+).

Ejemplo de producción 63

10 3-fluoro-4-nitro-N-metil-N-(4-piridilmetil)benzamida



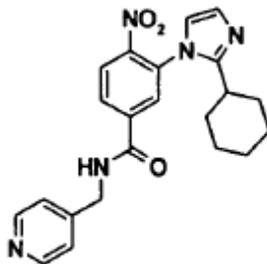
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 55.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 4,68 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 6,56 (1H, s ancho), 7,2-7,3 (2H, m), 7,69 (1H, dd, $J=1,2, 8,1$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J=1,5, 10,8$ Hz), 8,14 (1H, t, $J=7,3, 8,5$ Hz), 8,60 (2H, dd, $J=1,5, 4,6$ Hz).

MS (m/z): 275 (M^+).

15 Ejemplo de producción 64

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida



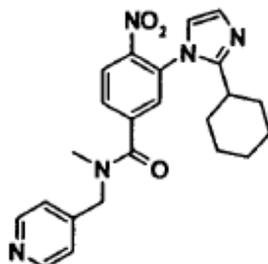
El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-fluoro-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 63 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 0,9-1,2 (3H, m), 1,3-1,8 (7H, m), 2,1-2,3 (1H, m), 4,72 (2H, s ancho), 6,80 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 6,96 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,91 (1H, d, $J=1,9$ Hz), 8,13 (1H, dt, $J=8,5$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 8,56 (2H, dd, $J=1,5, 4,2$ Hz), 8,6-8,8 (1H, m).

MS (m/z): 405 (M⁺).

Ejemplo de producción 65

3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida

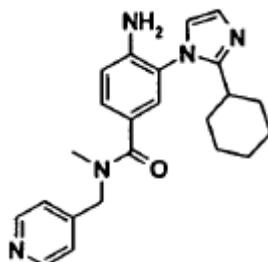


- 5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 64 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 49.

MS (m/z): 419 (M⁺).

Ejemplo de producción 66

4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida



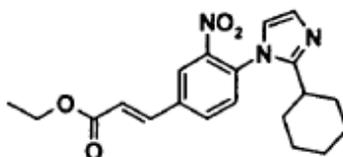
- 10 El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-N-metil-4-nitro-N-(4-piridilmetil)benzamida sintetizada como en el Ejemplo de producción 65 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-2,0 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,7-4,0 (2H, m), 4,5-4,8 (2H, m), 6,7-7,0 (3H, m), 7,0-7,5 (4H, m), 8,5-8,7 (2H, m).

- 15 MS (m/z): 389 (M⁺).

Ejemplo de producción 67

(E)-3-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrofenil]acrilato de etilo



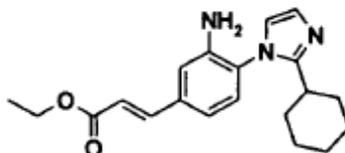
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,9 (10H, m), 1,36 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,2-2,4 (1H, m), 4,31 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,59 (1H, d, J=15,8 Hz), 6,82 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,11 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,45 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,72 (1H, d, J=16,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J=1,9 Hz).

MS (m/z): 369 (M⁺).

Ejemplo de producción 68

(E)-3-[3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de etilo



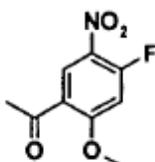
El compuesto del título se obtuvo a partir de (E)-3-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrofenil]acrilato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 67 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,1-1,9 (10H, m), 1,34 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,3-2,5 (1H, m), 3,63 (2H, s ancho), 4,28 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,42 (1H, d, $J=15,8$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=15,8$ Hz).

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

10 Ejemplo de producción 69

1-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)etanona



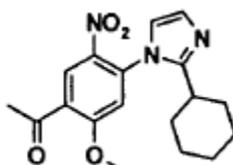
Se añadieron en atmósfera de nitrógeno, 36 ml de ácido sulfúrico conc. a 5,50 g de 1-(4-fluoro-2-metoxifenil)etanona, seguido de calentamiento hasta homogeneidad. Enfriando la misma con hielo con sal, se añadieron poco a poco 3,47 g de nitrato potásico, seguido de una hora de agitación. El líquido de reacción se vertió en agua con hielo, y los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con agua. Secando los cristales, se obtuvieron 6,47 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 2,61 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,83 (1H, d, $J=12,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J=8,5$ Hz).

MS (m/z): 213 (M^+).

Ejemplo de producción 70

20 1-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]etanona



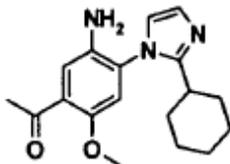
El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)etanona sintetizada como en el Ejemplo de producción 69 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-1,4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,69 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,56 (1H, s).

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

Ejemplo de producción 71

1-[5-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxifenil]etano



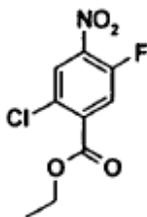
El compuesto del título se obtuvo a partir de 1-[4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-2-metoxi-5-nitrofenil]etanona sintetizada como en el Ejemplo de producción 70 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,1-1-4 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 2,64 (3H, s), 3,36 (2H, s ancho), 3,82 (3H, s), 6,71 (1H, s), 6,85 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,15 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,22 (1H, s).

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

Ejemplo de producción 72

10 2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo



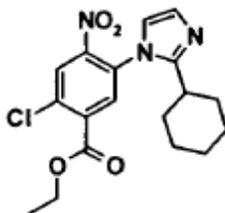
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 44.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,45 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=10,4$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=6,2$ Hz).

MS (m/z): 249 (M^++2), 247 (M^+).

Ejemplo de producción 73

15 2-cloro-5-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo

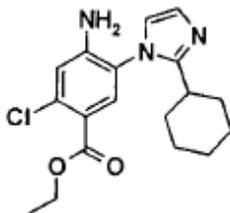


El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-cloro-5-fluoro-4-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 72 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 3.

MS (m/z): 379 (M^++2), 377 (M^+).

Ejemplo de producción 74

4-amino-2-cloro-5-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-benzoato de etilo

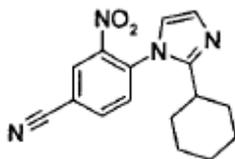


5 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-cloro-5-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 73 anterior, mediante operaciones similares a las del Ejemplo de producción 4.

MS (m/z): 349 ($M^+ + 2$), 347 (M^+).

Ejemplo de producción 77

4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzonitrilo



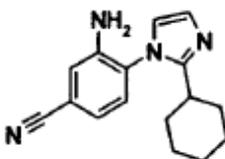
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-2,0 (10H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,97 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J=1,9, 8,1$ Hz), 8,80 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

MS (m/z): 296 (M^+).

Ejemplo de producción 78

3-amino-4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)benzonitrilo



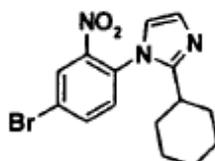
15 El compuesto del título se obtuvo a partir del 4-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-3-nitrobenzonitrilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 77 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,0-2,0 (10H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 5,30 (2H, s ancho), 6,9-7,1 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m).

MS (m/z): 266 (M^+).

Ejemplo de producción 79

20 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-ciclohexil-1H-imidazol



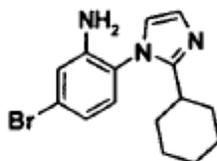
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-2,0 (10H, m), 2,27 (1H, tt, J=3,5 Hz), 6,79 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,09 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,30 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,86 (1H, dd, J=2,3, 8,5 Hz), 8,18 (1H, d, J=2,3 Hz).

MS (m/z): 352 (M⁺+3), 350 (M⁺+1).

Ejemplo de producción 80

5 5-bromo-2-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)anilina



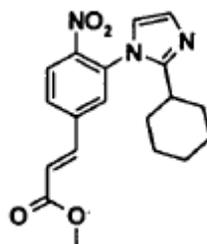
El compuesto del título se obtuvo a partir del 1-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-ciclohexil-1H-imidazol sintetizado como en el Ejemplo de producción 79 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,3 (2H, m), 1,4-1,8 (8H, m), 2,33 (1H, tt, J=3,1, 11,6 Hz), 5,12 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J=2,3, 8,1 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,99 (2H, s ancho), 7,04 (1H, d, J=2,3 Hz).

10 MS (m/z): 321 (M⁺+2), 319 (M⁺).

Ejemplo de producción 81

(E)-3-[3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrofenil]acrilato de metilo



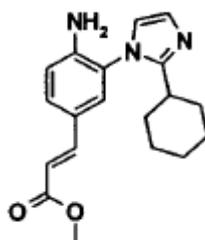
El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

15 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 0,9-1,3 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,59 (1H, d, J=15,8 Hz), 6,57 (1H, d, J=16,2 Hz), 6,84 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,12 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,51 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J=16,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,5 Hz).

MS (m/z): 355 (M⁺).

Ejemplo de producción 82

20 (E)-3-[4-amino-3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)fenil]acrilato de metilo



El compuesto del título se obtuvo a partir del (E)-3-[3-(2-ciclohexil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrofenil]acrilato de metilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 81 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

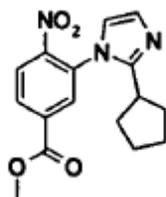
25 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,0-1,3 (3H, m), 1,5-1,9 (7H, m), 2,3-2,5 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,84 (2H, s), 6,26 (1H, d, J=15,8 Hz), 6,81 (1H, d, J=8,5 Hz), 6,84 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,15 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,24 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,45 (1H,

dd, J=1,9, 8,5 Hz), 7,58 (1H, d, J=15,8 Hz) .

MS (m/z): 325 (M⁺).

Ejemplo de producción 83

3-(2-ciclopentil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de metilo



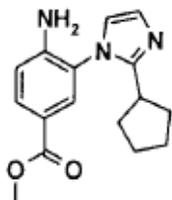
5 El compuesto del título se obtuvo mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 3.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,3-2,0 (8H, m), 2,70 (1H, quin, J= 8,2 Hz), 3,94 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,11 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,07 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,9 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1,9).

MS (m/z): 315 (M⁺).

Ejemplo de producción 84

10 4-amino-3-(2-ciclopentil-1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo



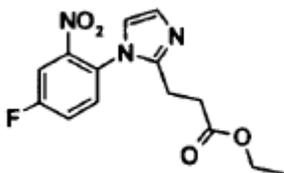
El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-(2-ciclopentil-1H-imidazol-1-il)-4-nitrobenzoato de metilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 83 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,4-1,6 (2H, m), 1,6-1,9 (6H, m), 2,80 (1H, quin, J= 8,3 Hz), 3,86 (3H, s), 4,01 (2H, s ancho), 6,80 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,79 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,9, 8,5 Hz).

MS (m/z): 285 (M⁺).

Ejemplo de producción 91

3-[1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



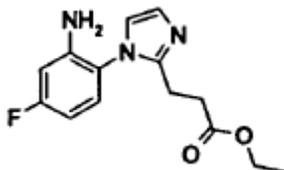
Se calentaron a 100°C durante 64 horas 239 mg de 1,4-difluoro-2-nitrobenzoceno, 252 mg de 3-(1H-imidazol-2-il)-propanoato de etilo, 415 mg de carbonato potásico y 10 ml de N,N-dimetilacetamida. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se condensó a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 220 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,6-3,0 (4H, m), 4,08 (2H, q, J= 7,3 Hz), 6,86 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,08 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,4-7,6 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J=2,9, 7,5 Hz).

25 MS (m/z): 308 (M⁺+1), 187 (base).

Ejemplo de producción 92

3-[1-(2-amino-4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



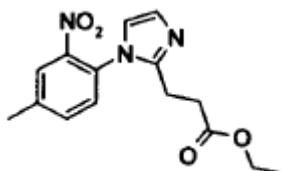
Se disolvieron en 1 ml de ácido acético y 1 ml de agua, 210 mg de 3-[1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado en el Ejemplo de producción 91 anterior, al que se añadieron 533 mg de hiposulfito
 5 sódico al 85%, seguido de 2,5 horas de calentamiento a reflujo. Se dejó enfriar el líquido de reacción y se volvió débilmente alcalino con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, que se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. Separando el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 100 mg del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,7-3,0 (4H, m), 3,82 (2H, s ancho), 4,07 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,4-6,6 (2H, m), 6,87 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J=5,8, 8,5$ Hz), 7,10 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

MS (m/z): 277 (M^+), 204 (base).

Ejemplo de producción 93

3-[1-(4-metil-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



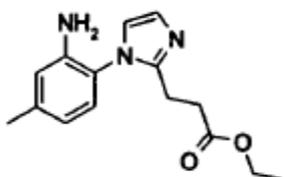
Se agitaron a 130°C durante 11,5 horas 239 mg de 1-fluoro-4-metil-2-nitrobenzono, 252 mg de 3-(1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo, 415 mg de carbonato potásico y 10 ml de N,N-dimetilacetamida, y a continuación a 130°C
 15 durante 6 horas. El líquido de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua y salmuera saturada en el orden indicado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 422 mg del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,6-3,0 (4H, m), 4,08 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,86 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,36 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m).

MS (m/z): 304 ($M^+ + 1$), 183 (base).

Ejemplo de producción 94

3-[1-(2-amino-4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



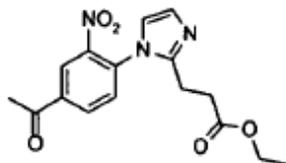
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(4-metil-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 93 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 92.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,6-3,0 (4H, m), 3,60 (2H, s ancho), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,5-6,7 (2H, m), 6,88 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,09 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

MS (m/z): 273 (M^+), 200 (base).

Ejemplo de producción 95

3-[1-(4-acetil-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



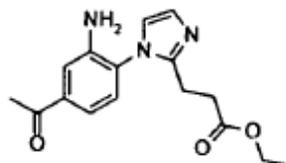
Se calentó a 100°C durante 16,5 horas 2,04 g de 3-(1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo, 1,87 g de 3-(1H-imidazol-2-il)-propanoato de etilo, 3,07g de carbonato potásico y 28 ml de N,N-dimetilacetamida. El líquido de reacción se dejó enfriar y al que se añadieron 60 ml de éter dietílico, seguido de filtración. Al añadir 100 ml de agua al filtrado, se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con 100 ml de éter dietílico. El extracto se combinó con la capa orgánica, se lavó dos veces con 20 ml de agua y una vez con 10 ml de salmuera saturada en el orden indicado, y se secó sobre sulfato de magnesio. Separando el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 2,54 g del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,6-3,0 (7H, m), 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,66 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J=1,9, 8,3$ Hz), 8,57 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

MS (m/z): 332 (M^+), 211 (base).

Ejemplo de producción 96

3-[1-(4-acetil-2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



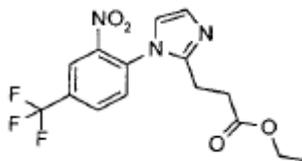
15 El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(4-acetil-2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 95 anterior, mediante operaciones similares al Ejemplo de producción 4.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,60 (3H, s), 2,7-3,0 (4H, m), 3,89 (2H, s ancho), 4,09 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,91 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J=1,5, 8,1$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=1,5$ Hz).

MS (m/z): 301 (M^+), 228 (base).

Ejemplo de producción 97

3-[1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



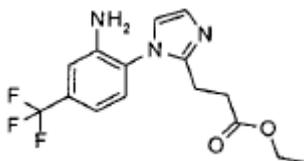
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del 2-fluoro-5-trifluoro-nitrobenzoceno, de manera similar al Ejemplo de producción 3.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,21 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 2,73 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,8-3,0 (2H, m), 4,08 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,12 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,73 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J=1,9, 8,5$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

MS (m/z): 357 (M^+), 81 (base).

Ejemplo de producción 98

3-[1-(2-amino-4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo



El compuesto del título se obtuvo a partir del 3-[1-(2-nitro-4-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il]propanoato de etilo sintetizado como en el Ejemplo de producción 97 anterior, de manera similar al Ejemplo de producción 4.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 2,7-3,0 (4H, m), 3,97 (2H, s ancho), 4,08 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=7,7$ Hz).

MS (m/z): 327 (M^+), 254 (base).

Ejemplo de formulación 1

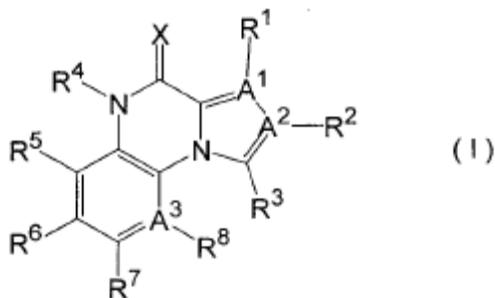
Comprimido:

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

- 10 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. A continuación se añadió pasta de almidón (10%) 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 se mezclaron talco y estearato de magnesio y se elaboraron comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. 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} ,

10 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, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo, amino, amido, carbamoilo u oxo; o amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanóilo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico,

15 R^5 representa hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} , alqueniilo 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, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo, amino, amido, carbamoilo u oxo; ciano o nitro,

20 R^6 y R^7 cada uno independientemente representa hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo 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, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} 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 puede estar sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo); ciano; amino que está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} y alquiniilo C_{2-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , el alqueniilo C_{2-6} y el alquiniilo 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, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo, amino, amido, carbamoilo, oxo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico) (aquí cada grupo carbocíclico y grupo heterocíclico puede estar sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo); cada grupo carbocíclico o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} y alcoxi C_{1-6} pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxil, halógeno, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amido o carbamoilo; COR^9 o SO_2R^9 ,

R^8 representa hidrógeno,

40 R^9 representa hidrógeno; hidroxil; cada alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo 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, carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , alcanóilo, amino (aquí el grupo amino puede además estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} 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 hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , carboxi, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amino, amido o carbamoilo); amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} (aquí el alquilo C_{1-6} , el alqueniilo C_{2-6} , el alquiniilo C_{2-6} y el alcoxi C_{1-6} 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, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); 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, alcoxilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, 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, alcanoílo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo),

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, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino, amido, carbamoílo u oxo.

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, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, 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, alcanoílo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); o COR⁹, y R⁹ representa amino que puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, el alqueno C₂₋₆, el alquino C₂₋₆ y el alcoxilo C₁₋₆ pueden estar sustituidos, independientemente uno de otro con, hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalquilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo); 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, alcoxilo C₁₋₆ (aquí el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆ pueden además estar sustituidos, independientemente uno de otro, con hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino, amido, carbamoílo, oxo, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico), haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, 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, alcanoílo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo).

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 sustituyentes seleccionados de grupo(s) 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 alcoxilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, haloalcoxilo C₁₋₆ con 1 a 9 átomos de halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcanoílo, amino (aquí el grupo amino puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ que tiene 1 a 9 átomos de halógeno, alcanoílo, grupo carbocíclico y grupo heterocíclico), amido, carbamoílo, 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, alcoxilo C₁₋₆, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, amino, amido o carbamoílo).

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-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida;
1-ciclohexil-8-etoxi-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-7-carboxamida;
- 5 1-[(8-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)carbonil-4-(2-hidroxietyl)piperazina;
1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-7-il)sulfonil]-4-metilpiperazina;
ácido 1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico;
1-ciclohexil-N,N-dimetil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida;
1-ciclohexil-N-(2-metoxietyl)-N-metil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida;
- 10 1-[(1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-8-il)carbonil]-4-(2-hidroxietyl)piperidina;
1-ciclohexil-4-oxo-N-(3-piridilmetil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida;
1-ciclohexil-N-metil-4-oxo-N-(2-piridilmetil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxamida;
ácido 7-cloro-1-ciclohexil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico;
7-bromo-1-ciclohexilimidazo[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ona;
- 15 ácido 1-ciclopentil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalina-8-carboxílico;
ácido 3-(7-cloro-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico;
ácido 3-(7-bromo-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico;
ácido 3-(7-etil-4-oxo-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico; y
ácido 3-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidroimidazo[1,5-a]quinoxalin-1-il)propanoico,
- 20 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 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 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, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, que se caracterizan por que comprenden los derivados de
- 30 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, seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de la vejiga hiperactiva, polaquiuria, incontinencia urinaria, disuria en hiperplasia benigna de próstata, vejiga neurógena, cistitis intersticial, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, deterioro cognitivo, neuropatía,
- 35 enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, trombosis, embolia, diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, padecidas por seres humanos u otros animales.