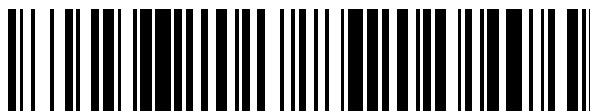


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 092**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012 E 12729637 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2723744**

54 Título: **Derivados de 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina**

30 Prioridad:

27.06.2011 EP 11171519

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

24.06.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ANDRÉS-GIL, JOSÉ, IGNACIO;
ROMBOUTS, FREDERIK, JAN, RITA;
TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
VANHOOF, GRETA, CONSTANTIA, PETER;
DE ANGELIS, MERI;
BUIJNSTERS, PETER, JACOBUS, JOHANNES,
ANTONIUS;
GUILLEMONT, JERÔME, EMILE, GEORGES;
BORMANS, GUY, MAURITS R.;
CELEN, SOFIE, JEANNE, LEOPOLDINE y
VLIEGEN, MAARTEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 575 092 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

Derivados de 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-lquinoxalina como inhibidores de fosfodiesterasa 2 (PDE2) y en menor medida de fosfodiesterasa 10 (PDE10), o como inhibidores tanto de la fosfodiesterasa 2 como de la 10. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que interviene PDE2, o trastornos en los que intervienen tanto PDE2 como PDE10, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades metabólicas o endocrinologías. La presente invención también se refiere a compuestos radiomarcados que pueden ser útiles para el registro gráfico de imágenes y la cuantificación de la enzima PDE2 en tejidos, por ejemplo, utilizando tomografía de emisión de positrones (PET). La invención también se refiere a composiciones que comprenden tales compuestos, a procedimientos para preparar tales compuestos y composiciones, al uso de tales compuestos y composiciones para el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped in vitro o in vivo, y a precursores de dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Journal of Fluorine Chemistry (2009), 130 (10), 886-893 describe 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas, en las que arilo es fenilo, 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo o 4-nitrofenilo, que se producen inesperadamente en una reacción de 2-hidrazin-3-metilquinoxalina con trifluorometil-beta-dicetonas.

20 Green Chemistry (2004), 6, 156-157 describe métodos exentos de disolvente para la síntesis de 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas en las que el arilo es fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo y 3-metoxifenilo.

Synthetic Communications (2006), 36, 1873-1878 describe métodos para la síntesis de 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]quinoxalinas en las que el arilo es fenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo y 4-metoxifenilo.

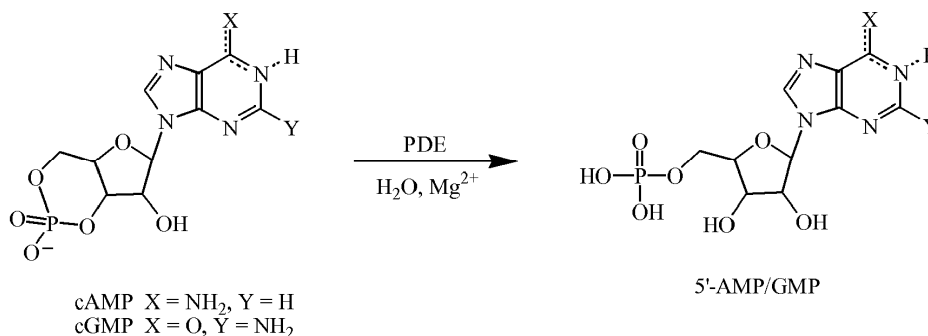
25 El documento WO-2010/101230 describe [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4(5H)-onas como inhibidores de PDE9 útiles para tratar los trastornos urinarios.

30 Las fosfodiesterasas (PDE) son una familia de enzimas codificadas por 21 genes, y se subdividen en 11 familias diferentes según sus propiedades estructurales y funcionales. Vyas, D. A. et al. Indian Journal of Heterocyclic Chemistry 2005, Vol. 14, abril-junio, p. 361-362 describe 1-aril-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalinas y su actividad antimicrobiana.

El documento WO-2012/104293 describe derivados de [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina como inhibidores de PDE2 y/o 10 útiles para tratar enfermedades del sistema nervioso central.

35 Estas enzimas inactivan metabólicamente los segundos mensajeros intracelulares más comunes, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Estos dos mensajeros regulan una amplia variedad de procesos biológicos que incluyen la producción y acción de mediadores proinflamatorios, el funcionamiento de los canales iónicos, la contracción muscular, el aprendizaje, la diferenciación, apoptosis, lipogénesis, glicogenolisis y gluconeogénesis. Realizan esta función mediante la activación de la proteína cinasa A (PKA) y la proteína cinasa G (PKG), que a su vez fosforilan una amplia variedad de sustratos que incluyen los factores de transcripción y los canales iónicos que regulan innumerables respuestas fisiológicas. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP, y la subsiguiente fosforilación de proteínas que intervienen en la regulación precisa de la transmisión sináptica así como también en la diferenciación y la supervivencia neuronales. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están reguladas de forma estricta por la tasa de biosíntesis por parte de las ciclasas y por la tasa de degradación por las PDEs. Las PDEs son hidrolasas que desactivan cAMP y cGMP por hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster para formar el 5'-monofosfato inactivo (Esquema A).

Esquema A



Sobre la base de la especificidad por el sustrato, las familias de PDE se pueden dividir en tres grupos: i) las PDEs específicas para cAMP, que incluyen PDE4, 7 y 8; ii) las enzimas selectivas para cGMP PDE5, 6 y 9; y iii) las PDEs con sustrato doble, PDE1, 2 y 3, así como también PDE10 y 11.

- 5 Además, las PDEs se expresan de forma diferente por todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Por lo tanto, las isoenzimas PDE diferentes pueden desempeñar funciones fisiológicas diferentes. Los compuestos que inhiben de forma selectiva las isoenzimas o familias de PDE pueden presentar una actividad terapéutica particular, menos efectos secundarios, o ambos.

- 10 La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) desactiva los mecanismos de señalización intracelulares dependientes de la señalización de nucleótidos cíclicos mediada por cAMP y cGMP a través de su degradación.

Se sabe que estas rutas de señalización desempeñan un papel en la regulación de los genes que intervienen en la inducción de la plasticidad sináptica.

- 15 Por consiguiente, la inhibición farmacológica de PDE2 provoca niveles elevados de plasticidad sináptica (una correlación subyacente del aprendizaje y la memoria), lo cual sugiere que la modulación de PDE2A puede ser una diana para mitigar los déficits cognitivos observados en personas que padecen trastornos tales como, por ejemplo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otros trastornos del SNC asociados con el deterioro cognitivo.

- 20 La fosfodiesterasa 2A (PDE2A) se expresa con mayor abundancia en el cerebro en comparación con los tejidos periféricos. La elevada expresión de PDE2 en el sistema límbico (isocorteza, hipocampo, amígdala cerebral, habénula, ganglios basales) sugiere que PDE2 puede modular la señalización neuronal que interviene en las emociones, la percepción, la concentración, el aprendizaje y la memoria. Además, la PDE2 se expresa en núcleo accumbens, el bulbo olfatorio, el tubérculo olfatorio y la amígdala cerebral, lo cual respalda la sugerencia de que la PDE2 también puede intervenir en la ansiedad y la depresión.

- 25 Además, se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 son beneficiosos en la reducción de la ansiedad inducida por estrés oxidativo, lo cual sugiere que se pueden utilizar para tratar la ansiedad en trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos asociados con el estrés oxidativo, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

- 30 Se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 fomentan la potenciación a largo plazo de la transmisión sináptica, y mejoran la adquisición y la consolidación de la memoria en los ensayos de reconocimiento de objetos y reconocimiento social en ratas. Además, se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 revierten el déficit de memoria a corto plazo inducido por MK-801 en la prueba del laberinto en forma de T en ratones. También se ha demostrado que los inhibidores de PDE2 presentan actividad en el ensayo de natación forzada y los modelos de caja iluminada/oscura; y presentan efectos similares a los ansiolíticos en los ensayos del laberinto elevado en forma de cruz, de campo abierto y placa de agujeros; y previenen cambios inducidos por estrés en la apoptosis y el comportamiento.

- 35 Así pues, los inhibidores de PDE2 pueden ser útiles en el tratamiento del deterioro de la memoria, trastornos cognitivos, ansiedad, trastorno bipolar y depresión.

- 40 Entre todas las 11 familias de PDE conocidas, la PDE10 tiene una distribución más restringida con una expresión elevada únicamente en el cerebro y los testículos. En el cerebro, el ARNm de la PDE10A y la proteína se expresan en niveles elevados en la mayoría de las neuronas espinosas de tamaño medio (MSN) estriatales. Esta distribución singular de la PDE10A en el cerebro, junto con su mayor caracterización farmacológica, sugiere el uso potencial de los inhibidores de PDE10A para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos como la esquizofrenia.

Por lo tanto, los inhibidores de PDE10 pueden poseer un perfil farmacológico similar al de los antipsicóticos actuales que principalmente tratan síntomas positivos de la esquizofrenia, pero que también tienen potencial para mejorar los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia, a la vez que carecen de los efectos secundarios no relaciona-

dos con la diana tales como la liberación de prolactina o SEP (síntomas extrapiramidales), que se suelen observar con los antipsicóticos disponibles en la actualidad.

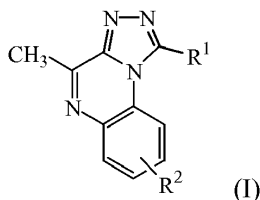
Puesto que los inhibidores de PDE10 se pueden utilizar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, neuronas que comprenden los ganglios basales, los inhibidores de PDE10 pueden ser útiles en el tratamiento de la esquizofrenia y además de diversas afecciones como las descritas en la presente, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, adicciones y depresión. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser útiles en otras afecciones tales como obesidad, diabetes no dependiente de la insulina, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo y dolor.

Mientras que los inhibidores de PDE2 puedan proporcionar un equilibrio beneficioso de propiedades en el tratamiento de trastornos seleccionados entre, sin carácter limitante, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión y disfunciones motoras; los compuestos que sean inhibidores de PDE2 y PDE10 también pueden resultar útiles en la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, adicciones, depresión y ansiedad, con un efecto beneficioso adicional en déficits cognitivos y/o síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos observados en estas poblaciones de pacientes.

15 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que sean inhibidores de PDE2 y en menor medida de PDE10, o que sean inhibidores tanto de PDE2 como de 10. Los presentes compuestos son compuestos que, debido a su modo de acción novedoso, son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de la enzima PDE2 o enfermedades relacionadas con la actividad de las enzimas PDE2 y 10.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a 1-aryl-4-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalinas de fórmula (I)



o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

R¹ es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo, alquil C₁₋₆-oxi, (cicloalquil C₃₋₆)alquil C₁₋₃-oxi, alquil C₁₋₆-oxi sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo, (alquil C₁₋₆-oxi)alquilo de C₁₋₃ y (alquil C₁₋₆-oxi)alquil C₁₋₃-oxi;

R² es un radical de fórmula -L¹-NR³R⁴;

L¹ es un enlace covalente, CH₂, CH(CF₃) o C(=O);

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₃, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, cicloalquilo de C₃₋₆, fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperidinilo sustituido con metilo; cicloalquilo de C₃₋₆; tetrahidropirranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquilo C₁₋₃-carbonilo; y piridinilo; o

NR³R⁴ es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, hidroxilo-alquilo de C₁₋₃, halo-alquilo de C₁₋₃, y metoxi-alquilo de C₁₋₃; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de las mismas.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como ilustración de la invención se encuentra un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como ejemplo de la invención se encuentran métodos para tratar un trastorno mediado por la enzima PDE2 o por las enzimas PDE2 y PDE10, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

5 Como otro ejemplo de la invención se encuentran métodos para inhibir la enzima PDE2 o inhibir las enzimas PDE2 y PDE10, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

10 Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades endocrinológicas o metabólicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

15 Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados de afecciones y trastornos psicóticos; trastornos de ansiedad; disfunciones motoras; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor; trastorno de autismo; y trastornos metabólicos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

20 Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades endocrinológicas o metabólicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

25 Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados entre afecciones y trastornos psicóticos; trastornos de Ansiedad; disfunciones motoras; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor; trastorno de autismo; y trastornos metabólicos, que comprende administrar a un sujeto que necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Como ejemplo de la invención también se encuentra un compuesto o una composición farmacéutica descrita anteriormente que se puede utilizar como medicamento.

30 Como otro ejemplo de la invención se encuentra un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que se puede utilizar en el tratamiento, la prevención, la mitigación, el control o la reducción del riesgo de padecer diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la fosfodiesterasa 2 o asociados con disfunciones en las fosfodiesterasas 2 y 10 en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 2 o por la inhibición de las fosfodiesterasas 2 y 10.

35 Un ejemplo de la invención es un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se puede utilizar en el tratamiento, la prevención, la mitigación, el control o la reducción del riesgo de padecer diversos trastornos seleccionados entre afecciones y trastornos psicóticos; trastornos de ansiedad; disfunciones motoras; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor; trastorno de autismo; y trastornos metabólicos.

40 Un ejemplo de la invención es un compuesto usado en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo constituido por la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con el accidente cerebrovascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloides, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

45 Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos anteriormente para uso en el tratamiento de: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con el accidente cerebrovascular, (h) demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, (i) demencia asociada con beta-amiloides, (j) trastornos depresivos y (k) trastornos de ansiedad, en un sujeto que lo necesite.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos precursores para la síntesis de compuestos radiomarcados de fórmula (I).

Una disolución estéril que comprende un compuesto radiomarcado de fórmula (I) es ilustrativa de la invención.

Como ejemplo de la invención se encuentra el uso de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) como los descritos en la presente para, o un método de, registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped *in vitro* o *in vivo*.

- 5 Como otro ejemplo de la invención se encuentra un método para el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped, que comprende poner en contacto o administrar a un tejido, células o un huésped un compuesto de fórmula (I) como los descritos en la presente, y registrar gráficamente imágenes del tejido, las células o el huésped con un sistema de registro de imágenes por tomografía de emisión de positrones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como los definidos anteriormente en la presente, y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 2 (PDE2) y en menor medida de la fosfodiesterasa 10 (PDE10), o son inhibidores de las enzimas fosfodiesterasa 2 y fosfodiesterasa 10 (PDE2 y PDE10), y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades endocrinológicas o metabólicas.

- 15 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, como las definidas en la presente, donde

R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo, alquil C_{1-6} -oxi, (cicloalquil C_{3-6})alquil C_{1-3} -oxi y trifluorometoxi;

R^2 es un radical de fórmula

- 20 $-L^1-NR^3R^4$;

L^1 es un enlace covalente,

CH_2 , $CH(CF_3)$ o $C(=O)$;

R^3 es hidrógeno o metilo;

- 25 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperidinilo sustituido con metilo; cicloalquilo de C_{3-6} ; tetrahidropirranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquilo C_{1-3} -carbonilo; y piridinilo; o

- 30 NR^3R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, mono- y di(alquil C_{1-3})amino, hidroxil-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde

- 35 R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , y alquil C_{1-6} -oxi;

R^2 es un radical de fórmula

$-L^1-NR^3R^4$;

L^1 es un enlace covalente,

CH_2 , $CH(CF_3)$ o $C(=O)$;

- 40 R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo; tetrahidropirranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquilo C_{1-3} -carbonilo; piridinilo; o

- 45 NR^3R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, hidroxil-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

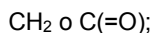
En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde

R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, y alquil C₁₋₆-oxi;

5 R² es un radical de fórmula



L¹ es un enlace covalente,



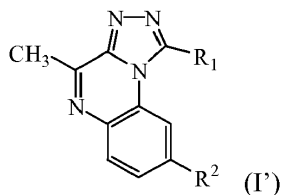
R³ es hidrógeno o metilo;

10 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alcoxi de C₁₋₃, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, y piperidinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; piridinilo; o

NR³R⁴ es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo y hidroxilo; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R² está unido a la estructura principal en la posición 8, y R¹ y R² son como se han definido previamente. Así pues, en una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I')



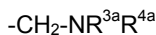
20 o una forma estereoquímicamente isomérica, donde R¹ y R² son como se han definido previamente en cualquiera de las realizaciones anteriores, o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R¹ es piridinilo sustituido con alquilo de C₁₋₆ y R² es como se ha definido previamente en cualquiera de las realizaciones anteriores, o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables.

25 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R¹ y R² son como se han definido previamente en cualquiera de las realizaciones anteriores, y donde



se selecciona de

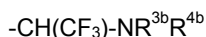


30 donde

R^{3a} es hidrógeno o metilo;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃₋₆ y fenilo; cicloalquilo de C₃₋₆; tetrahidropirranilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; y piridinilo; o

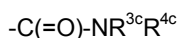
35 NR^{3a}R^{4a} es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, hidroxil-alquilo de C₁₋₃, halo-alquilo de C₁₋₃, y metoxi-alquilo de C₁₋₃; o 4-metilpiperazin-1-ilo; o



40 donde

R^{3b} es hidrógeno y R^{4b} es alquilo de C_{1-3} ; o

$NR^{3b}R^{4b}$ es morfolinilo; o

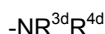


donde

5 R^{3c} es hidrógeno o metilo;

R^{4c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; y 3,4,5-trimetoxifenilo; o

10 -un enlace covalente



donde

R^{3d} es hidrógeno o metilo;

15 R^{4d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi de C_{1-3} , y morfolinilo;

cicloalquilo de C_{3-6} ; 1-metilpiperidin-4-ilo; y alquilo C_{1-3} -carbonilo; o

$NR^{3d}R^{4d}$ es 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R^1 y R^2 son como se han definido previamente en cualquiera de las realizaciones anteriores, y donde



se selecciona de

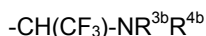


donde

25 R^{3a} es hidrógeno o metilo;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con fenilo; tetrahidropirranilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; y piridinilo; o

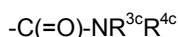
30 $NR^{3a}R^{4a}$ es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, mono- y di(alquil C_{1-3})amino, hidroxil-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo; o



donde

R^{3b} es hidrógeno y R^{4b} es alquilo de C_{1-3} ; o

35 $NR^{3b}R^{4b}$ es morfolinilo; o



donde

R^{3c} es hidrógeno o metilo;

40 R^{4c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; y 3,4,5-trimetoxifenilo; o

-enlace covalente-NR^{3d}R^{4d} donde

R^{3d} es hidrógeno o metilo;

R^{4d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi de C₁₋₃, y morfolinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; y alquilo C₁₋₃-carbonilo; o

NR^{3d}R^{4d} es 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), donde R¹ y R² son como se han definido previamente en cualquiera de las realizaciones anteriores, y donde



se selecciona de

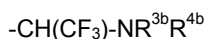


donde

R^{3a} es hidrógeno o metilo;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con fenilo; y piridinilo; o

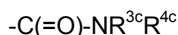
NR^{3a}R^{4a} es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, e hidroxilo; o 4-metilpiperazin-1-ilo; o



donde

R^{3b} es hidrógeno y R^{4b} es alquilo de C₁₋₃; o

NR^{3b}R^{4b} es morfolinilo; o



donde

R^{3c} es hidrógeno o metilo;

R^{4c} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alcoxi de C₁₋₃, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, y piperidinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; y 3,4,5-trimetoxifenilo; o

-enlace covalente-NR^{3d}R^{4d} donde

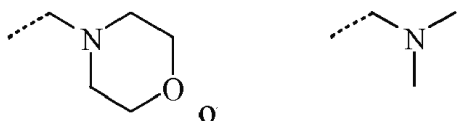
R^{3d} es hidrógeno o metilo;

R^{4d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alcoxi de C₁₋₃, y morfolinilo; y 1-metilpiperidin-4-ilo; o

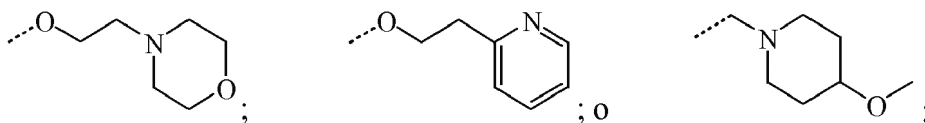
NR^{3d}R^{4d} es 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

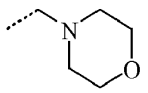
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, donde R¹ es 5-butoxipiridin-3-ilo o 5-butoxi-2-clorofenilo y R² es



En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, donde R¹ es 2-clorofenilo y R² se seleccionan de



o donde R¹ es 2-cloro-4-fluorofenilo o 2-cloro-6-fluorofenilo y R² es



5 En una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I') como se define aquí, donde

R¹ es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, (cicloalquil C₃₋₆)alquil C₁₋₃-oxi y alquil C₁₋₆-oxi; y

R² es -CH₂-NR^{3a}R^{4a};

donde

10 R^{3a} es hidrógeno o metilo;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃; o

NR^{3a}R^{4a} es morfolinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'), como se describe aquí, donde

15 R¹ es fenilo sustituido con halo y alquil C₁₋₆-oxi, o piridinilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxi o (cicloalquil C₃₋₆)alquil C₁₋₃-oxi; y R² es como se define antes; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'), como se describe aquí, donde

R¹ es fenilo sustituido con cloro y alquil C₁₋₆-oxi, en particular etoxi, isopropoxi o butoxi; o piridinilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxi o (cicloalquilo C₃₋₆)alquil C₁₋₃-oxi, en particular butoxi o ciclopropilmetoxi; y

20 R² es -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂ o -CH₂-(4-morfolinilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'), como se describe aquí, donde

R¹ es fenilo sustituido con halo y alquil C₁₋₆-oxi, o piridinilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxi; y R² es como se define antes;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'), como se describe aquí, donde

R¹ es fenilo sustituido con cloro y alquil C₁₋₆-oxi, en particular etoxi, isopropoxi o butoxi; o piridinilo sustituido con alquil C₁₋₆-oxi, en particular butoxi; y R² es como se define antes;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 En una realización adicional de la presente invención, el compuesto se selecciona de

N-Bencil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-N-etil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2,5-Diclorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

35 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina, o una sal de hidrocloreto de la misma, o una sal de oxalato de la misma;

- 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-[morfolin-4-il(³H₁)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 5 N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]etanamina;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2,2,2-trifluoro-1-morfolin-4-iletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[2-Cloro-6-(¹⁸F)fluorofenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 10 1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- N-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]propanamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(4-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2,6-Diclorofenil)-N-etil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 15 N-Bencil-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-morfolin-4-iletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(2-metoxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-feniletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 20 1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(2-fluoroetil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-[2-(dietilamino)etil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 25 1-(2-Cloro-5-metilfenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-piperidin-1-iletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N,4-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 30 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piridin-3-amina;
- N-Etil-1-(2-fluorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 35 4-Metil-1-fenil-N-(2-feniletel)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- (4-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]morfolin-2-il)metanol;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

- 1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]pirrolidin-3-ol;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(fluorometil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 5 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-piridin-2-iletal)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-3-ol;
- 2-(4-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]morfolin-2-il)etanol;
- 1-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina;
- 10 N-Etil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(2-metoxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- N-Etil-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 15 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-morfolin-4-iletal)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 20 1-(2-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(metoximetil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]tetrahydro-2H-piran-4-amina;
- 4-Metil-1-fenil-N-(3-fenilpropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 25 N-Etil-1-(2-metoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-Etil-1-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 30 1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[(3-metoxipiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-N,N,4-trimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 35 1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(2-fluoroetil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- trans-4-([1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)amino)ciclohexanol;
- 1-(5-Metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

- 1-(2-Clorofenil)-8-[[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-8-[[4-fluoropiperidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 4-Metil-8-(phenoximetil)-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- N-Bencil-1-[1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metanamina;
- 5 N-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]etanamina;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- N-[[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piridin-3-amina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-Bencil-N,4-dimetil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 10 1-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(2-metoxietil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-Etil-4-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 15 (1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-3-il)metanol;
- N-[[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]etanamina;
- 1-[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2-morfolin-4-iletoksi)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 20 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-fluoro-2-(trifluorometil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 4-Metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 25 4-Metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-Etil-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]ciclobutanamina;
- N-Etil-4-metil-1-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-[[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 30 1-[[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-8-[[4-fluoropiperidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- N-[[1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piridin-3-amina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 35 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-8-[[4-fluoropiperidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-8-[[4-fluoropiperidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[[1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-[[4-metilpiperazin-1-il]metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

- N-{{1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}piridin-3-amina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 5 1-{1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- N-Etil-4-metil-1-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 10 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- N-{{1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-{{1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}propan-2-amina;
- 15 N-{{1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-{{1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-(ciclopropilmetil)metanamina;
- 20 N-{{1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}propan-2-amina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-{{1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}ciclobutanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-(ciclopropilmetil)metanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 25 1-{{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 30 N-Etil-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-Etil-1-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- 35 N-{{4-Metil-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-Bencil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- N-Etil-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- N-Etil-4-metil-1-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-Etil-4-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 40 1-[5-(2-Fluoroetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;

- 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- N-({1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil)etanamina o una sal de hidro-
cloruro de la misma;
- 5 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 10 1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmetanamina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-{1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-N,N-dimetilmetanamina o una sal de
hidroclo-
ruro de la misma;
- 15 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- N-({1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil)ciclobutanamina o una sal de
hidroclo-
ruro de la misma;
- 20 N-({1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil)propan-2-amina o una sal de
hidroclo-
ruro de la misma;
- N-({4-Metil-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil)ciclobutanamina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-{1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidro-
cloruro de la misma;
- 25 N-({1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil)ciclobutanamina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmetanamina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-[5-(2-Metoxietoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 30 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-[5-(2-Metoxietil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 35 1-[5-(2-Metoxietil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma;
- 1-[5-(3-Fluoropropoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[5-(3-Metoxipropil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la misma; y
- 1-(5-Butoxi-6-cloropiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 40 y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de
los mismos.
- En una realización adicional de la presente invención, el compuesto se selecciona de
- 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina, o una sal de hidroclo-
ruro de la
misma, o una sal de oxalato de la misma;
- 45 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidroclo-
ruro de la
misma;

1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;

1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma; y

5 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreuro de la misma;

y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

En una realización adicional de la presente invención, el compuesto se selecciona de

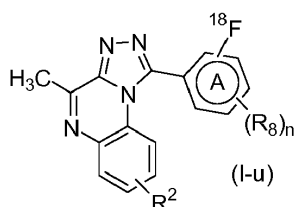
1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

10 1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina; y

1-(2-Clorofenil)-8-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

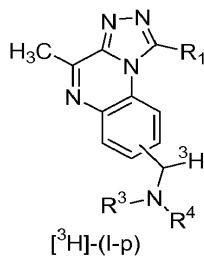
y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos de los mismos.

15 Como ya se ha señalado, la invención también se refiere a compuestos radiomarcados de fórmula (I). En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-u)



donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R⁸ es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R² es como se define aquí en los compuestos de fórmula (I);

o de Fórmula [³H]-(I-p)



20 donde R¹, R³ y R⁴ son como se definen aquí en los compuestos de fórmula (I);
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

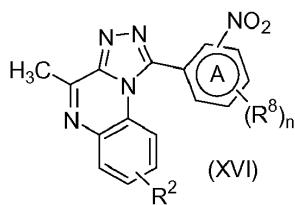
En una realización adicional, el compuesto radiomarcado de fórmula (I) es

1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-[morfolin-4-il(³H₁)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina; o

25 1-[2-Cloro-6-(¹⁸F)fluorofenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

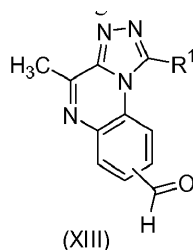
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto intermedio que tiene la Fórmula (XVI)



donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R⁸ es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R² es como se define aquí en los compuestos de fórmula (I);

o que tiene la Fórmula (XIII)



5 donde R¹ es como se define aquí en los compuestos de fórmula (I);

que se puede usar para la síntesis del compuesto de fórmula [³H]-(I-p) o (I-u), respectivamente.

Los compuestos de fórmula [³H]-(I-p) o (I-u) y las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula [³H]-(I-p) o (I-u) se pueden utilizar para el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped, in vitro o in vivo. En particular, la invención se refiere a un método para el registro gráfico de imágenes o la cuantificación de la enzima PDE2 en un tejido, células o un huésped in vitro o in vivo.

10 Las células y tejidos son preferentemente células del sistema nervioso central y tejidos en los que la enzima PDE2 es abundante. Como ya se ha mencionado, la enzima PDE2 es abundante en el tejido del sistema nervioso central, más en particular, en el tejido del sistema nervioso central que forma el cerebro; más en particular, PDE2 se expresa en el bulbo olfatorio, tubérculo olfatorio, corteza, cuerpo estriado, hipocampo, habénula, amígdala cerebral, tálamo, hipotálamo y sustancia negra.

15 Cuando el método se lleva a cabo in vivo, el huésped es un mamífero. En tales casos particulares, el compuesto de fórmula (I) se administra por vía intravenosa, por ejemplo por inyección con una jeringa o por medio de una línea intravenosa periférica, tal como un catéter corto.

20 Cuando el huésped es un ser humano, el compuesto de fórmula (I-u) o una disolución estéril que comprenda un compuesto de fórmula (I-u) se puede administrar en particular por administración intravenosa en el brazo, en cualquier vena identificable, en particular en el dorso de la mano, o en la vena mediana cubital en el codo.

25 De este modo, en una realización particular, la invención se refiere a un método para el registro gráfico de imágenes de un tejido o células en un mamífero, que comprende la administración intravenosa de un compuesto de fórmula (I-u), como se define en la presente, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I-u) al mamífero, y el registro gráfico de imágenes del tejido o células con un sistema de registro de imágenes por tomografía de emisión de positrones.

30 De este modo, en otra realización particular, la invención se refiere a un método para el registro gráfico de imágenes de un tejido o células en un ser humano, que comprende la administración intravenosa de un compuesto de fórmula (I-u), como se define en la presente, o una formulación estéril que comprende un compuesto de fórmula (I-u) al ser humano, y el registro gráfico de imágenes del tejido o células con un sistema de registro de imágenes por tomografía de emisión de positrones.

35 En una realización adicional, la invención se refiere a un método para el registro gráfico de imágenes o la cuantificación de la enzima PDE2 en un mamífero, que comprende la administración intravenosa de un compuesto de fórmula (I-u) o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I-u) al mamífero, y el registro gráfico de imágenes con un sistema de registro de imágenes por tomografía de emisión de positrones.

En otra realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I-u) para el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped in vitro o in vivo, o la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-u) que se puede utilizar en el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped in vitro o in vivo utilizando tomografía de emisión de positrones.

40 DEFINICIONES

“Halo” representará fluoro, cloro y bromo; “alquilo de C₁₋₆” y “alquilo de C₁₋₃”, como se usa aquí como un grupo o una parte de un grupo, representará un grupo alquilo saturado lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono o 1, 2 o 3 átomos de carbono, respectivamente, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-metilbutilo, pentan-2-ilo, 2-metilbutan-2-ilo o hexilo y similares; “alqueno de C₂₋₆”, como se usa aquí como un grupo o una parte de grupo, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono; “alquil C₁₋₆-oxi” y “alquil C₁₋₃-oxi” representará un radical éter donde alquilo de C₁₋₆ y alquilo de C₁₋₃ son como se definen antes; “halo-

- alquilo de C₁₋₃” representará alquilo de C₁₋₃ como se define antes, sustituido con 1 átomo halo como se define antes; “cicloalquilo de C₃₋₆” representará ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; “cicloalcano C₃₋₆-diilo” representará un radical bivalente tal como ciclopropanodiilo, ciclobutanodiilo, ciclopentanodiilo y ciclohexanodiilo; “(cicloalquil C₃₋₆)alquilo de C₁₋₃” representará un cicloalquilo de C₃₋₆ como se define antes, unido al resto de la molécula a través de un radical alquilo de C₁₋₃ como se define antes.
- 5 El término “sujeto”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que es o que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.
- La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que es buscada por un investigador, veterinario, médico, u otro profesional sanitario, que incluye aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.
- 10 Se pretende que el término “composición”, tal como se utiliza en la presente, abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- 15 El término “huésped” se refiere a un mamífero, en particular a seres humanos, ratones, perros y ratas.
- El término “célula” se refiere a una célula que expresa o incorpora la enzima PDE2.
- Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.
- 20 Se pretende que la expresión “compuestos de la invención”, tal como se utiliza en la presente, incluya los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos.
- Tal como se utiliza en la presente, cualquier fórmula química con enlaces que se muestren únicamente como líneas continuas y no como enlaces en forma cuña continua o cuña rayada, o que se indique que posee una configuración particular (p. ej., R, S) alrededor de uno o más átomos, contempla cada estereoisómero posible o mezcla de dos o más estereoisómeros.
- 25 Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión “compuesto de fórmula (I)” incluya los estereoisómeros y las formas tautoméricas de este.
- Las expresiones “estereoisómeros”, “formas estereoisoméricas” o “formas estereoquímicamente isoméricas”, anteriormente o en lo sucesivo en la presente, se utilizan indistintamente.
- 30 La invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.
- Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles el uno del otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica.
- 35 Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Si un compuesto contiene al menos un grupo cíclico no aromático disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans.
- Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.
- 40 Los expertos en la técnica estarán familiarizados con el significado de todos estos términos, es decir, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de estos.
- La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como R o S. Los estereoisómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada. Por ejemplo, los enantiómeros resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se puede designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la cual hagan rotar el plano de la luz polarizada.
- 45 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de un 1%, de los otros estereoisómeros. De este modo, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como E, esto quiere decir que el compuesto está sustancial-
- 50

mente exento del isómero Z; cuando un 'compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas en la medida en que puedan existir, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula (I) anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Se concluye que un único compuesto puede existir tanto en forma estereoisomérica como tautomérica.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que tales solvatos queden incluidos dentro del alcance de esta invención.

En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se mencione en relación con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sean de origen natural o producidos de forma sintética, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo constituido por ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferentemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo constituido por ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen las sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la presente invención contienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de estos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalino-térreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, los siguientes: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canfosulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxoglutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura acordadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) utilizando el software de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name product, versión 10.01.0.14105, octubre de 2006).

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

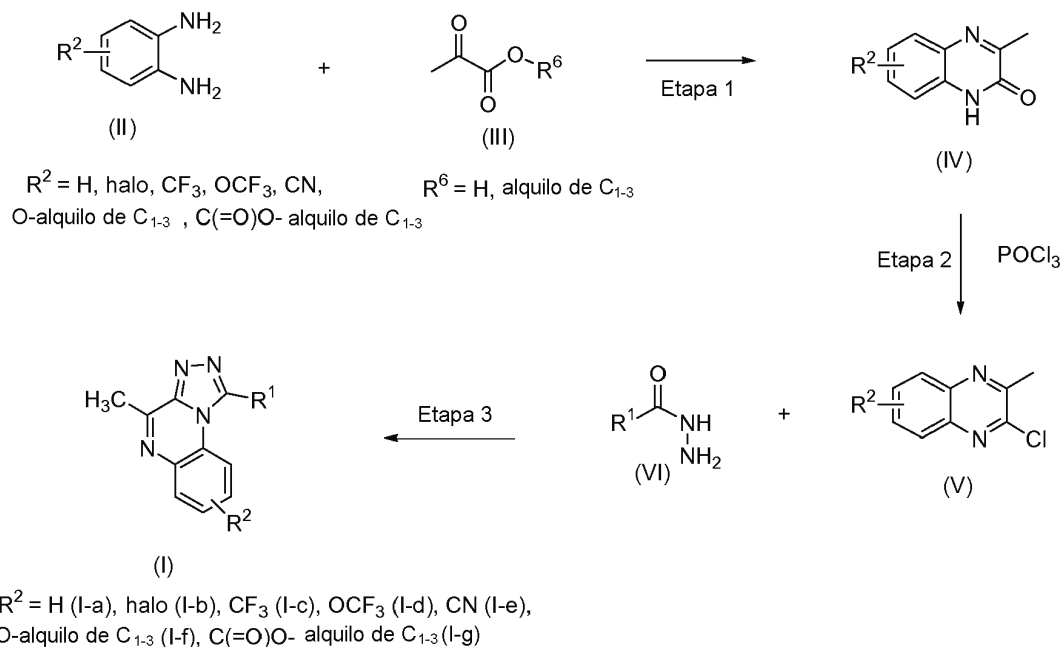
Los compuestos de acuerdo con la invención, por lo general, se pueden preparar mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por el experto en la técnica. Las transformaciones de grupos funcionales diferentes presentes en los compuestos finales en otros grupos funcionales de acuerdo con la fórmula (I) se pueden realizar además mediante métodos de síntesis con los que estará familiarizado el experto en la técnica. En particular, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos de síntesis.

Preparación de los compuestos finales

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos de síntesis bien conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante nueve esquemas generales diferentes:

Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I) cuando R^2 - hidrógeno, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, $-L^2-O-R^5$ (donde L^2 = enlace covalente o $C(=O)$; R^5 = alquilo de C_{1-3})

Método A



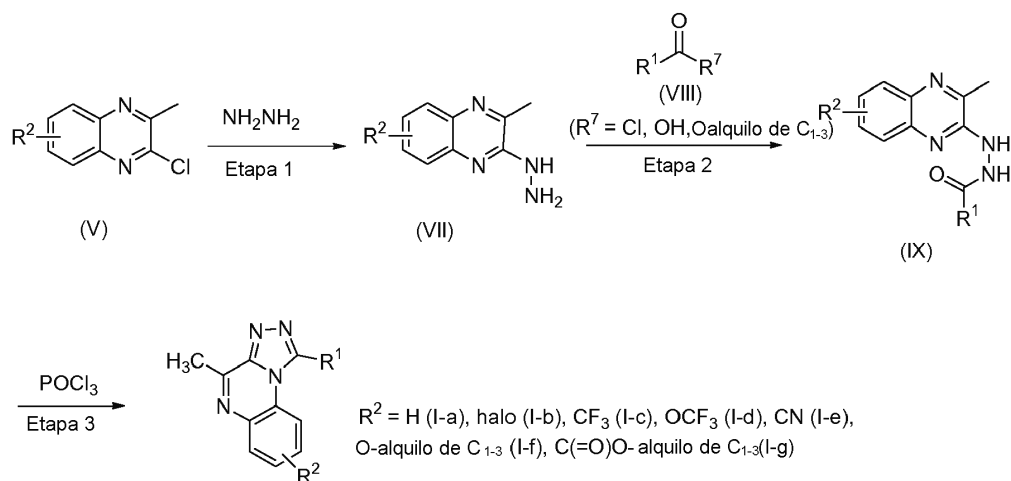
5 Etapa 1: Un compuesto intermedio de fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un compuesto comercializado
 de fórmula (III), donde R^6 es alquilo de C_{1-3} tal como, por ejemplo, metilo o etilo, en un disolvente inerte tal como,
 por ejemplo, tolueno, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 100-130°C,
 10 utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir
 que la reacción finalice, normalmente 3 horas para el calentamiento convencional. Cuando R^6 es hidrógeno, la
 reacción se realiza en una mezcla de ácido acético y agua, y la agitación tiene lugar a temperatura ambiente du-
 rante la noche. Esta reacción normalmente proporciona una mezcla de dos regioisómeros posibles de fórmula
 (IV), que se pueden separar en esta etapa o en una de las etapas posteriores mediante métodos cromatográfi-
 cos, ya sea mediante cromatografía en columna o HPLC. Los compuestos de fórmula (II) se pueden adquirir de
 proveedores comerciales o se describen en la bibliografía química, y se pueden preparar mediante procedimien-
 15 tos sintéticos estándares simples con los que estará familiarizado el experto en la técnica.

20 Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (IV) pueden reaccionar, en presencia o ausencia de un disol-
 vente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxiclورو de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una
 temperatura adecuada, normalmente a 100-120°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de micro-
 ondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 2-4 horas para el calen-
 tamiento convencional. Esta etapa de reacción proporciona compuestos intermedios de fórmula (V).

25 Etapa 3: Un compuesto intermedio de fórmula (V) puede reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (VI)
 en un disolvente tal como, por ejemplo, etanol, n-butanol o tetrahidrofurano, agitando la mezcla de reacción a
 una temperatura adecuada, normalmente a 100-160°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de
 microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 15-20 minutos a
 160°C para el calentamiento con microondas, para obtener los compuestos finales de fórmula (I). Los compues-
 tos intermedios de fórmula (VI) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se describen en la bibliografía
 química, y se pueden preparar mediante procedimientos sintéticos estándares simples con los que estará familia-
 rizado el experto en la técnica.

30

Método B:

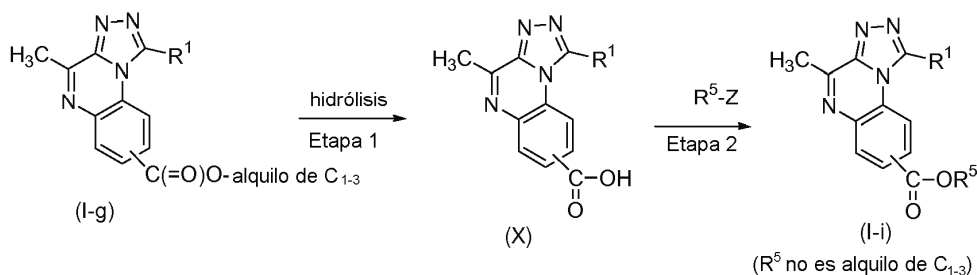


5 Etapa 1: Los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden tratar con hidrazina hidratada en un disolvente inerte, tal como metanol o etanol, mediante procedimientos sintéticos estándares simples con los que estará familiarizado el experto en la técnica para obtener los compuestos intermedios de fórmula (VII).

10 Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (VII) pueden reaccionar con compuestos intermedios de fórmula (VIII) siguiendo procedimientos sintéticos estándares simples con los que estará familiarizado el experto en la técnica para obtener los compuestos intermedios de fórmula (IX). Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden sintetizar mediante precedentes de la bibliografía.

10 Etapa 3: Los compuestos intermedios de fórmula (IX) pueden reaccionar, en presencia o ausencia de un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxiclورو de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 80-100°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 16 horas para el calentamiento convencional. Esta etapa de reacción proporciona compuestos de fórmula (I).

15 Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (I) cuando $\text{R}^2 = -\text{L}^2-\text{O}-\text{R}^5$ (donde $\text{L}^2 = \text{C(=O)}$; $\text{R}^5 \neq$ alquilo C_{1-3})

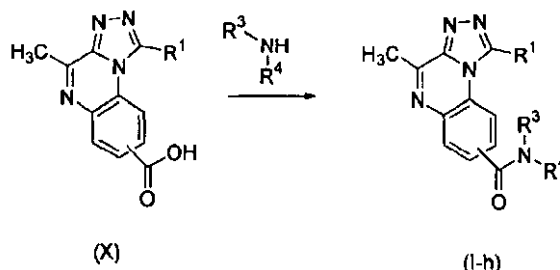


20 Etapa 1: Los compuestos finales de fórmula (I-g) se pueden utilizar como materiales de partida para una reacción de hidrólisis convencional con la que estará muy familiarizado el experto en la técnica. Así pues, los compuestos de fórmula (I-g) pueden reaccionar en presencia de una base tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio, en una mezcla de disolventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano y agua, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 18 horas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos intermedios de fórmula (X).

25 Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden reaccionar con un agente alquilante de fórmula $\text{R}^5\text{-Z}$, donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} ; alquilo de C_{1-3} sustituido con piridinilo, fenilo o norfolinilo; y piridinilo, y Z es un grupo saliente adecuado tal como halo, por ejemplo bromo o yodo, en presencia de una base adecuada tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 2-3 horas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos finales de fórmula (I-i).

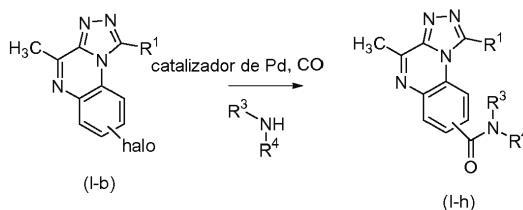
Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde $R^2 = -L^1-N^3R^4$ [donde $L^1 = C(=O)$]

Método A



Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son como se han definido previamente, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y una base, tal como N,N-diisopropiletilamina, en una mezcla de disolventes inertes tales como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y diclorometano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 2-3 horas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos finales de fórmula (I-h).

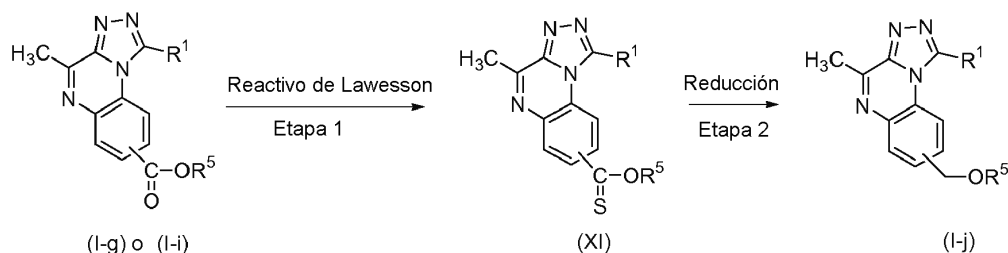
10 Método B:



Los compuestos finales de fórmula (I-b) pueden reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son como se han definido previamente, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de un agente complejante, tal como XantPhos, un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), una base tal como, por ejemplo, trietilamina, y monóxido de carbono. La reacción se encierra en un sistema de autoclave y se agita a una temperatura adecuada, tal como 150-160°C, utilizando calentamiento convencional, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 16 horas.

15

Esquema 4: Síntesis de compuestos de fórmula (I) cuando $R^2 = -L^2-O-R^5$ y $L^2 = CH_2$



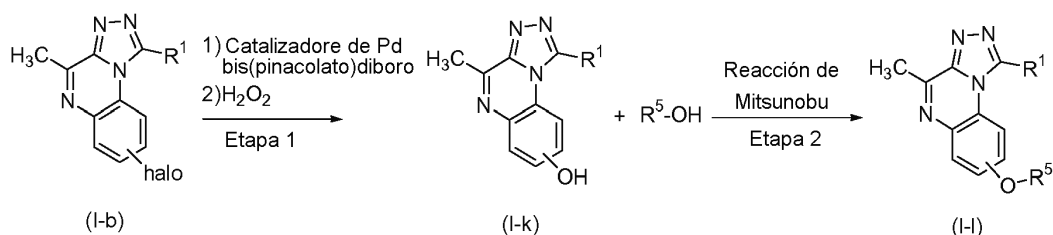
20

Etapa 1: Los compuestos finales de fórmula (I-g) o (I-i) se pueden hacer a reaccionar con el reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano), en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, y agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente 150°C, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 24 horas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos intermedios de fórmula (XI).

25

Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (XI) pueden reaccionar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en presencia de níquel Raney®, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 1 hora. Esta etapa de reacción proporciona compuestos finales de fórmula (I-j).

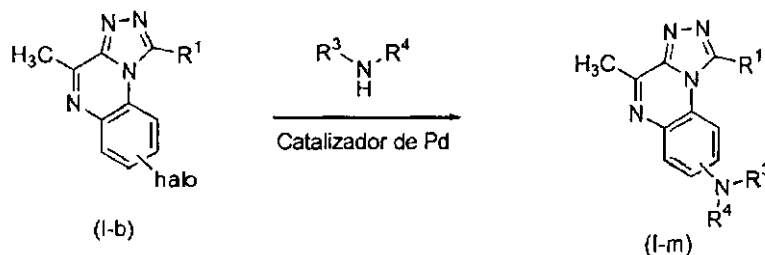
Esquema 5: Síntesis de compuestos de fórmula (I) cuando $R^2 = -L^2-O-R^5$ y $L^2 = \text{enlace covalente}$



Etapa 1: Los compuestos finales de fórmula (I-b) también se pueden utilizar como precursores para una reacción de hidroxilación. Así pues, un compuesto de fórmula (I-b) puede reaccionar con bis(pinacolato)diboro en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, en presencia de un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 110-130°C, durante el tiempo requerido para que se consuma todo el material de partida, normalmente 1 hora. A continuación, a esa mezcla enfriada hasta 0°C se puede añadir una mezcla de H₂O₂ y ácido acético, y la reacción se puede agitar a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 45-60 minutos. Esta etapa de reacción proporciona compuestos de fórmula (I-k).

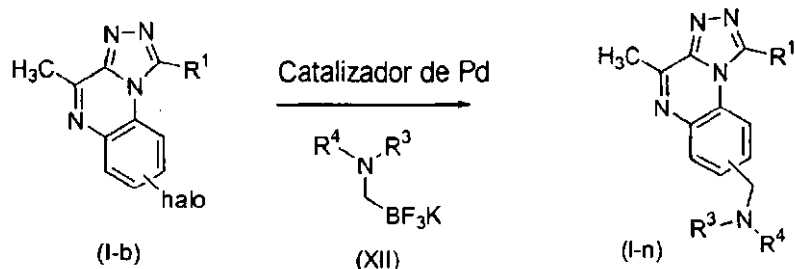
Etapa 2: Los compuestos de fórmula (I-k) se pueden utilizar como reactivos intermedios para una reacción de Mitsunobu convencional, con la que estará familiarizado el experto en la técnica. Así pues, un compuesto de fórmula (I-k) puede reaccionar con alcoholes de fórmula R⁵-OH, donde R⁵ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₃; alquilo C₁₋₃ sustituido con piridinilo, fenilo o morfolinilo; y piridinilo, y en presencia de azodicarboxilato de dietilo, de di-terc-butilo o de diisopropilo y trifenilfosfina, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 120°C, con irradiación de microondas, durante un periodo adecuado para conseguir que la reacción finalice, normalmente 15-20 minutos. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula (I-l).

Esquema 6: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R² = -L¹-NR³R⁴ y L¹ = enlace covalente

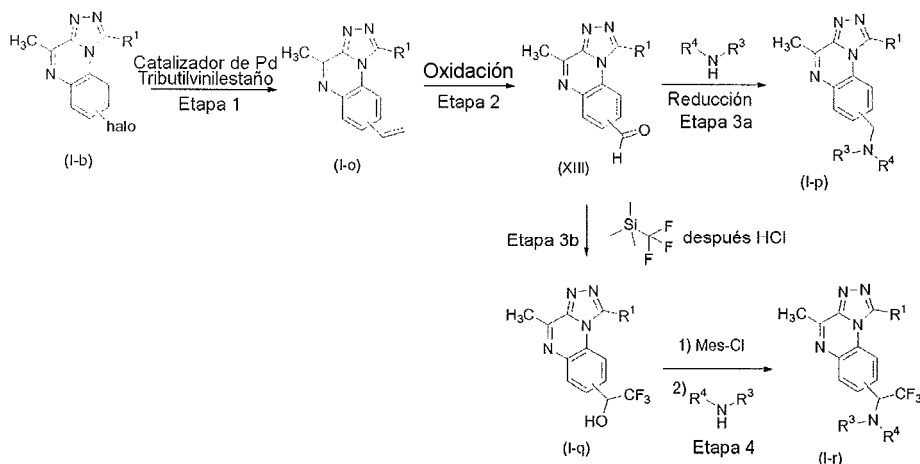


Un compuesto de fórmula (I-b) puede reaccionar con una amina de fórmula NHR³R⁴, donde R³ y R⁴ son como se han definido previamente, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, o una mezcla de 1,4-dioxano/agua, en presencia de un agente complejante, tal como 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XantPhos) o 2-diclorohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), y una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 110-130°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 10-15 minutos para el calentamiento con microondas. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula (I-m).

Esquema 7: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R² = -L¹-NR³R⁴ y L¹ = CH₂ o CH(CF₃)

Método A

Un compuesto de fórmula (I-b) también puede reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula (XII) en un disolvente inerte o una mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, una mezcla de tetrahidrofurano y agua, en presencia de un agente complejante, tal como 2-diclorohexilfosfina-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos), un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio (II), y una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 110-120°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 45 minutos para el calentamiento convencional. Los compuestos intermedios de fórmula (XII) se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos descritos en la bibliografía química con los cuales estará familiarizado el experto en la técnica.

Método B:

Etapa 1: Los compuestos finales de fórmula (I-b) también se pueden utilizar como precursores para la síntesis de los compuestos finales de fórmula (I-o), fórmula (I-p), fórmula (I-q) y fórmula (I-r). Así pues, un compuesto de fórmula (I-b) puede reaccionar con tributilvinilestano, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de un catalizador de paladio, tal como (trifenilfosfina)tetraquispaladio (0), y una sal tal como, por ejemplo, cloruro de litio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 120-130°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 1 hora para el calentamiento convencional. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula (I-o).

Etapa 2: Un compuesto de fórmula (I-o) se puede oxidar mediante procedimientos estándar con los que estará familiarizado el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante ozonólisis o por reacción con una mezcla de tetraóxido de osmio y peryodato de sodio, para obtener un compuesto intermedio de fórmula (XIII).

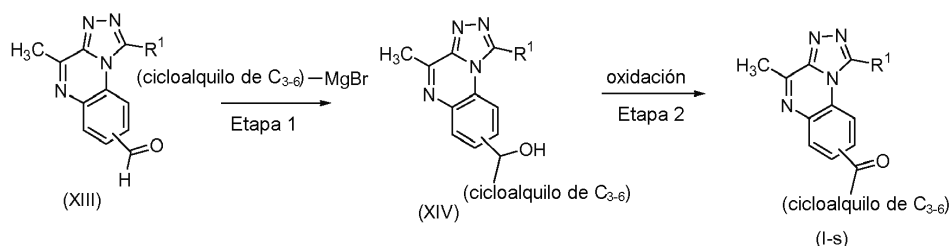
Etapa 3a: Un compuesto intermedio de fórmula (XIII) puede reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son como se han definido previamente, en una reacción de aminación reductora convencional, con la que estará familiarizado el experto en la técnica. Así pues, un compuesto de fórmula (XIII) puede reaccionar con una amina de fórmula NHR^3R^4 como la definida previamente, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 80-120°C, durante 10-20 minutos con irradiación de microondas, en presencia de un agente reductor, tal como tributoxicianoborohidruro o borohidruro de sodio. Después de añadir el agente reductor, la reacción se puede agitar a temperatura ambiente o mediante calentamiento de microondas durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción fina-

lice, normalmente 20 min a 80°C para el calentamiento con microondas. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula (l-p).

Etapa 3b: Un compuesto intermedio de fórmula (XIII) también puede reaccionar con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetoxietano, en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de cesio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para que se consuma todo el material de partida, normalmente 30 minutos. Después de esto, la mezcla se puede tratar con una disolución ácida tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, agitando la reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 15 minutos. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto de fórmula (l-q).

Etapa 4: Un compuesto final de fórmula (l-q) puede reaccionar con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base, tal como piridina, agitando la reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para que se consuma todo el material de partida, normalmente durante la noche. A continuación, la mezcla se puede hacer reaccionar con una amina primaria o secundaria agitando la reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 4 horas. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula (l-r).

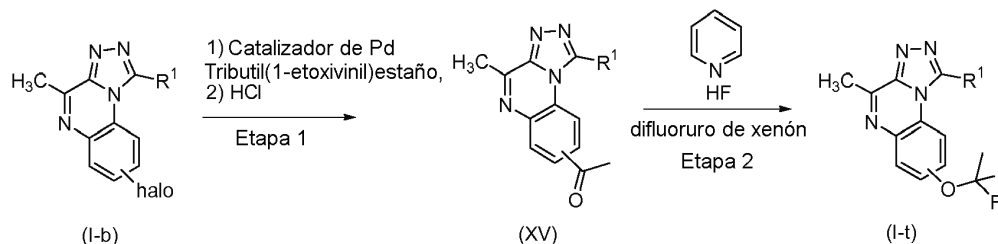
Esquema 8: Síntesis de compuestos de fórmula (l) donde $R^2 = (\text{cicloalquilo } C_{3-6})\text{carbonilo}$



Etapa 1: Los compuestos intermedios de fórmula (XIII) pueden reaccionar con un reactivo de Grignard mediante procedimientos sintéticos estándar con los que estará familiarizado un experto. Así pues, un compuesto de fórmula (XIII) puede reaccionar con un reactivo de Grignard adecuado en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 45°C, utilizando calentamiento convencional, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 30 minutos. Esta etapa de reacción proporciona compuestos intermedios de fórmula (XIV).

Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (XIV) se pueden oxidar mediante procedimientos de reacción con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. Así pues, un compuesto de fórmula (XIV) puede reaccionar con un agente oxidante adecuado tal como, por ejemplo, dióxido de manganeso, en presencia de un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, habitualmente 4 horas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos finales de fórmula (l-s).

Esquema 9: Síntesis de compuestos de fórmula (l) donde $R^2 = 1,1\text{-difluoroetoxi}$



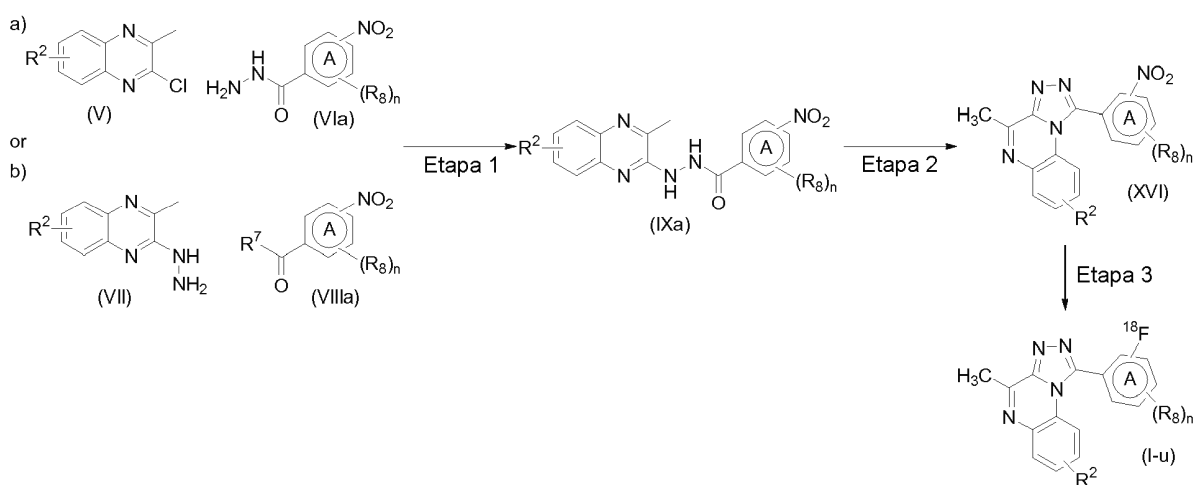
Etapa 1: Los compuestos finales de fórmula (l-b) también se pueden utilizar como precursores para la síntesis de los compuestos finales de fórmula (l-t). Así pues, un compuesto de fórmula (l-b) puede reaccionar con tributyl(1-etoxyvinil)estaño, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de un catalizador de paladio, tal como (trifenilfosfina)tetraquispaladio (0), y una sal tal como, por ejemplo, cloruro de litio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, tal como 120-130°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para que se consuma todo el material de partida, normal-

mente 20 min para el calentamiento con microondas. A continuación, se añade una disolución ácida, tal como una disolución de ácido clorhídrico, y la mezcla de reacción se puede agitar a una temperatura adecuada, tal como 80-100°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 10 min para el calentamiento con microondas. Esta etapa de reacción proporciona compuestos intermedios de fórmula (XV).

Etapa 2: Los compuestos intermedios de fórmula (XV) pueden reaccionar con difluoruro de xenón y complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, agitando la reacción a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente durante la noche. Esta etapa de reacción proporciona compuestos finales de fórmula (I-t).

10 Preparación de compuestos finales radiomarcados

Esquema 10: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R^1 = fenilo o piridinilo radiomarcado con ^{18}F



Los compuestos de fórmula (I), donde R^1 es un grupo fenilo o piridinilo radiomarcado con ^{18}F , donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R^8 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es como se ha definido previamente, denominados en la presente compuesto de fórmula (I-u), se pueden preparar mediante métodos de síntesis con los que estará familiarizado el experto en la técnica. Por ejemplo, mediante el esquema general 10:

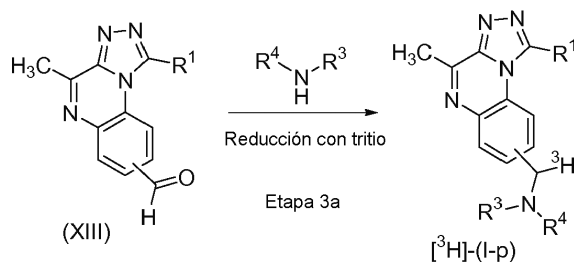
Etapa 1: (a) Un compuesto de fórmula (V) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (VIa), donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R^8 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es como se ha definido previamente para los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con las condiciones descritas en la Etapa 3 del Método A del Esquema 1.

Etapa 1: (b) Un compuesto de fórmula (VII) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (VIIIa), donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R^8 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es como se ha definido previamente para los compuestos de fórmula (I), de acuerdo con las condiciones descritas en la Etapa 2 del Método B del Esquema 1.

Etapa 2: El compuesto intermedio de fórmula (IXa) puede reaccionar, en presencia o ausencia de un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, con oxiclórico de fósforo, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente a 80-100°C, utilizando calentamiento convencional o irradiación de microondas, durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 16 horas para el calentamiento convencional.

Etapa 3: El compuesto intermedio de fórmula (XVI) se puede someter a una reacción de sustitución nucleófila aromática con una fuente de ^{18}F fluoruro ($^{18}\text{F}\text{F}^-$), tal como, por ejemplo, el complejo $^{18}\text{F}\text{F}^-/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}^{\text{®}} 222$, o $^{18}\text{F}\text{KF}\cdot\text{K}_{222}$ (donde Kryptofix $^{\text{®}}$ 222 y K_{222} se refieren a 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano; también conocido como K 2.2.2) en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, DMF anhidra, en condiciones de reacción adecuadas, tal como calentando en un microondas, por ejemplo, a 140° o en condiciones con las que estará familiarizado el experto (para un repaso, remítase a, por ejemplo, P. W. Miller et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 8998-9033).

Esquema 11: Síntesis de compuestos de fórmula (I) donde R^2 = $-\text{L}^1-\text{NR}^3\text{R}^4$ radiomarcado con ^3H



Los compuestos tritiodos de fórmula (I-p), denominados en la presente $[\text{}^3\text{H}]-(\text{I-p})$, se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII) por reacción con una amina de fórmula NHR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son como se han definido previamente, en una reacción de aminación reductora utilizando tritio en presencia de un catalizador, en condiciones con las que estará familiarizado un experto, en dos etapas. Así pues, un compuesto de fórmula (XIII) puede reaccionar en una primera etapa con una amina de fórmula NHR^3R^4 como la definida previamente, en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, opcionalmente en presencia de un agente deshidratante, tal como tetra(isopróxido) de titanio, agitando la mezcla de reacción a una temperatura adecuada, normalmente temperatura ambiente, en una atmósfera inerte. Después de eliminar el disolvente, la segunda etapa implica la adición de otro disolvente aprótico inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y hacer reaccionar la imina intermedia en presencia de un agente reductor, tal como tritio, y en presencia de un catalizador, tal como Pt sobre carbono. Después de añadir el agente reductor, la reacción se puede agitar a temperatura ambiente durante el tiempo requerido para conseguir que la reacción finalice, normalmente 60 min a temperatura ambiente. Esta etapa de reacción proporciona un compuesto final de fórmula $[\text{}^3\text{H}]-(\text{I-p})$.

Algunos compuestos de acuerdo con la invención se aislaron como formas salinas de adición de ácido o se aislaron como base libre y posteriormente se convirtieron en las formas salinas de adición de ácido. Para obtener las formas salinas de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo las formas salinas de HCl, a menos que se describa lo contrario, se pueden utilizar diversos procedimientos con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. En un procedimiento típico, por ejemplo, la base libre se puede disolver en isopropanol, éter diisopropílico, éter dietílico y/o diclorometano, y posteriormente se pueden añadir gota a gota 1-2 equivalentes del ácido adecuado, por ejemplo una disolución de HCl 6 N en 2-propanol o una disolución de HCl 2 N en éter dietílico. La mezcla normalmente se agita durante un periodo mayor o igual a 10 min, después de lo cual el producto se puede separar por filtración. La sal de HCl se suele secar *a vacío*. Los valores de la estequiometría de la sal, como los proporcionados anteriormente y en lo sucesivo en la presente son aquellos obtenidos de modo experimental y pueden variar si se utilizan métodos analíticos diferentes. Cuando se desconoce la estequiometría de la sal, se emplea la expresión ".x"; por ejemplo, una sal de hidrocloreuro cuya estequiometría se desconoce se denomina ".x HCl".

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la actividad de la enzima PDE2, en particular PDE2A, e inhiben en menor medida la actividad de la enzima PDE10, en particular PDE10A, o inhiben tanto la actividad de la enzima PDE2 como PDE10, en particular la actividad de la enzima PDE2A y PDE10A, y por lo tanto incrementan los niveles de cAMP o cGMP en las células que expresan PDE2, o PDE2 y PDE10. Por consiguiente, la inhibición de la actividad de la enzima PDE2 o de PDE2 y PDE10 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades provocadas por cantidades insuficientes de cAMP o cGMP en las células. Los inhibidores de PDE2 o de PDE2 y PDE10 también pueden ser beneficiosos en los casos en los que el incremento de la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales da como resultado un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE2 o los inhibidores de PDE2 y PDE10 se pueden utilizar para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades endocrinológicas o metabólicas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención, que se puede utilizar como medicamento, así como también al uso de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para elaborar un medicamento. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se puede utilizar en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 2 o de las enzimas fosfodiesterasas 2 y 10. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para elaborar un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de una afección en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la enzima fosfodiesterasa 2 o de las enzimas fosfodiesterasas 2 y 10.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que se puede utilizar en el tratamiento, la prevención, la mitigación, el control o la reducción del riesgo de padecer diversos trastornos neurológicos, psiquiátricos y metabólicos asociados con la fosfodiesterasa 2 o asociados con disfunción en las fosfodiesterasas 2 y 10 en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 2 o por la inhibición de las fosfodiesterasas 2 y 10.

También, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención, o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para elaborar un medicamento para el tratamiento, la prevención, la mitigación, el control o la reducción del riesgo de padecer diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la fosfodiesterasa 2 o asociados con disfunción en las fosfodiesterasas 2 y 10 en un mamífero, incluido un ser humano, cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por la inhibición de la fosfodiesterasa 2 o por la inhibición de las fosfodiesterasas 2 y 10.

Cuando se indique que la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con la invención para elaborar un medicamento para, p. ej., el tratamiento de un sujeto, p. ej., un mamífero, se sobreentiende que tal uso se debe de interpretar en ciertas competencias como un método de, p. ej., tratamiento de un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que necesite de, p. ej., tal tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o una composición de acuerdo con la invención.

En particular, las indicaciones que se pueden tratar con inhibidores de PDE2 o con inhibidores de PDE2 y PDE10, ya sea solos o combinados con otros fármacos, incluyen, sin carácter limitante, aquellas enfermedades que se cree que están mediadas en parte por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo.

Estas indicaciones incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos seleccionados entre afecciones y trastornos psicóticos; trastornos de ansiedad; disfunciones motoras; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor; trastorno de autismo o autismo; y trastornos metabólicos.

En particular, las afecciones y trastornos psicóticos asociados con PDE2 o con disfunción de PDE2 y PDE10 incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia, por ejemplo del tipo paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada o residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo tal como del tipo delirante o depresivo; trastorno delirante; trastorno psicótico inducido por drogas/fármacos tal como la psicosis inducida por el alcohol, anfetamina, cánnabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores, opioides o fenciclidina; trastornos de la personalidad de tipo paranoide; y trastornos de la personalidad de tipo esquizoide.

En particular, los trastornos de ansiedad incluyen el trastorno de pánico; agorafobia; fobias específicas; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés postraumático; trastorno de estrés agudo; y trastorno de ansiedad generalizada.

En particular, las disfunciones motoras incluyen la enfermedad de Huntington y la discinesia; la enfermedad de Parkinson; el síndrome de la pierna inquieta y el temblor esencial. Además, también se pueden incluir el síndrome de Tourette y otros tics nerviosos.

En particular, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno relacionado con drogas/fármacos seleccionado del grupo constituido por el consumo excesivo de alcohol; alcoholismo; síndrome de abstinencia del alcohol; delirium tremens; trastorno psicótico inducido por el alcohol; adicción a las anfetaminas; síndrome de abstinencia de las anfetaminas; adicción a la cocaína; síndrome de abstinencia de la cocaína; adicción a la nicotina; síndrome de abstinencia de la nicotina; adicción a los opioides y síndrome de abstinencia de los opioides.

En particular, los trastornos del estado de ánimo y los episodios afectivos incluyen trastornos bipolares, manías y depresión. Preferentemente, el trastorno del estado de ánimo se selecciona del grupo constituido por los trastornos bipolares (I y II); trastorno ciclotímico; depresión; trastorno distímico; trastorno depresivo mayor; depresión resistente al tratamiento; y trastorno del estado de ánimo inducido por drogas/fármacos.

En particular, los trastornos neurodegenerativos incluyen la enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington; demencia tal como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto; demencia relacionada con el SIDA o demencia frontotemporal. La afección o trastorno neurodegenerativo comprende la alteración de las respuestas de las neuronas espinosas de tamaño medio estriatales.

En particular, los trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición incluyen la demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer; demencia multiinfarto; demencia debida a la enfermedad por cuerpos de Lewy; demencia alcohólica o demencia persistente inducida por drogas/fármacos; demencia asociada con tumores intracraneales o traumatismo cerebral; demencia asociada con la enfermedad de Huntington; demencia asociada con la enfermedad de Parkinson; demencia asociada con el SIDA; demencia debida a la enfermedad de Pick; demencia debida la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; otras enfermedades incluyen delirio; trastorno

amnésico; trastorno de estrés postraumático; accidente cerebrovascular; parálisis supranuclear progresiva; retraso mental; un trastorno del aprendizaje; trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDACH); deterioro cognitivo leve; síndrome de Asperger; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

5 En particular, el dolor incluye los estados crónicos y agudos, el dolor intenso, dolor resistente al tratamiento, dolor neuropático y dolor postraumático, dolor debido al cáncer, dolor no debido al cáncer, trastorno de dolor asociado con factores psicológicos, trastorno de dolor asociado con una afección clínica general o trastorno de dolor asociado tanto con factores psicológicos como con una afección clínica general.

10 En particular, los trastornos metabólicos incluyen diabetes, en particular diabetes de tipo 1 o tipo 2, y trastornos relacionados tales como la obesidad. Los trastornos adicionales relacionados incluyen el síndrome X, intolerancia a la glucosa, glucosa en ayunas alterada, diabetes gestacional, diabetes durante la madurez de los jóvenes (MODY), diabetes autoinmunitaria latente del adulto (LADA), dislipidemia diabética asociada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

Preferiblemente, el trastorno psicótico se selecciona del grupo de esquizofrenia, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico inducido por drogas/fármacos.

15 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno de la personalidad seleccionado del grupo de trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo, y un trastorno esquizotípico, esquizoide.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del estado de ánimo seleccionado del grupo de trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento y trastorno del estado de ánimo inducido por drogas/fármacos.

20 Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Preferiblemente, el trastorno del sistema nervioso central es un trastorno cognitivo seleccionado del grupo de delirio, delirio persistente inducido por drogas/fármacos, demencia debido a la enfermedad del VIH, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por drogas/fármacos y deterioro cognitivo leve.

25 Preferiblemente, los trastornos tratados con los compuestos de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se seleccionan de esquizofrenia; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de ansiedad generalizada; enfermedad de Huntington; discinesia; enfermedad de Parkinson; depresión; trastornos bipolares, demencia tal como la enfermedad de Alzheimer; trastorno por déficit de atención con hiperactividad; drogadicción; dolor; autismo; diabetes y obesidad.

30 Preferiblemente, los trastornos tratados con los compuestos de fórmula (I) o uno de su solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son la esquizofrenia, incluidos sus síntomas positivos y negativos, y deterioros cognitivos, tales como el deterioro de la atención o la memoria.

35 Entre los trastornos mencionados anteriormente, son particularmente importantes el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático; trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, demencia debida a la enfermedad de Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, demencia de tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por drogas/fármacos y deterioro cognitivo leve.

40 Entre los trastornos mencionados anteriormente, son particularmente importantes el tratamiento de la ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la enfermedad de Alzheimer.

45 Otros trastornos del sistema nervioso central incluyen el trastorno esquizoansioso y la ansiedad con depresión comórbida, en particular el trastorno depresivo mayor con trastorno de ansiedad generalizada comórbido, trastorno de ansiedad social, o trastorno de pánico; se sobreentiende que también se puede hacer referencia a la ansiedad con depresión comórbida utilizando las expresiones depresión ansiosa, patología mixta de ansiedad-depresión, trastorno mixto ansioso-depresivo o trastorno depresivo mayor con síntomas de ansiedad, que se utilizan de forma indistinta en la presente.

50 En la actualidad, la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Estadounidense proporciona una herramienta de diagnóstico para la identificación de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente, y que estos evolucionan con los avances médicos y científicos.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención que se puede utilizar en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención que se puede utilizar para tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

5 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en la presente.

10 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las patologías mencionadas anteriormente en la presente.

15 Los compuestos de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente.

20 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno mencionado anteriormente en la presente, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente en la administración oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención a animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos.

25 Por lo tanto, la invención también se refiere a un compuesto para uso en un método para prevenir y/o tratar cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente en la presente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención a un paciente que lo necesite.

30 Los inhibidores de PDE2 o los inhibidores de PDE2 y 10 descritos en la presente se pueden utilizar solos, combinados, o combinados con otros agentes farmacéuticos tales como otros agentes utilizados en el tratamiento de psicosis, tales como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, la enfermedad de Parkinson, el deterioro cognitivo y/o la pérdida de memoria, p. ej., agonistas de los receptores nicotínicos α -7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE2, otros inhibidores de PDE10, otros inhibidores de PDE2 y 10, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores de los receptores muscarínicos m1 y m2, moduladores de los receptores de adenosina, ampacinas, moduladores de NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores de la dopamina, moduladores de la serotonina, moduladores de los receptores de cannabinoides e inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepezilo, rivastigmina y galantamina). En tales combinaciones, los compuestos de fórmula (I) o uno de sus solvatos o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden utilizar combinados con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, la prevención, el control, la mitigación o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de fórmula (I) o los otros fármacos pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cada fármaco por sí solo.

45 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los inhibidores de PDE2 o los inhibidores de PDE2 y 10 de la presente invención es aquella cantidad suficiente para inhibir la enzima PDE2 o tanto la enzima PDE2 como PDE10, y que esta cantidad varía, entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. En general, la cantidad de inhibidor de PDE2 o de inhibidor de PDE2 y 10 que se ha de administrar como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la inhibición de la enzima PDE2 es beneficiosa o en las que la inhibición de tanto la enzima PDE2 como PDE10 es beneficiosa, tales como los trastornos descritos en la presente, será determinada en cada caso por el médico responsable.

50 En general, una dosis adecuada es aquella que da como resultado una concentración de inhibidor de PDE2 o de inhibidor de PDE2 y 10 en el sitio de tratamiento comprendida en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, es probable que a un paciente que necesite tratamiento se le administren dosis comprendidas entre 0,001 mg/kg y 15 mg/kg de peso corporal, en particular entre 0,01 mg/kg y 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular entre 0,01 y 1,5 mg/kg de peso corporal, en particular entre 0,1 mg/kg y 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, denominado también principio activo en la presente, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, en cada caso, dependiendo del compuesto particular, la vía de administración, la edad y el

55

estado de salud del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando. Un compuesto para uso en un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferentemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en la presente, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos, utilizando ingredientes bien conocidos y de los que se puede disponer fácilmente.

APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS RADIOMARCADOS DE ACUERDO CON LA INVENCION

Los compuestos radiomarcados de acuerdo con la presente invención tienen diversas aplicaciones para el registro gráfico de imágenes de tejidos, células o un huésped, tanto in vitro como in vivo. Así pues, por ejemplo, se pueden utilizar para cartografiar la distribución diferencial de la enzima PDE2 en sujetos de edades y sexos diferentes. Además, permite explorar la distribución diferencial de la enzima PDE2 en sujetos que padecen enfermedades o trastornos diferentes. De este modo, una distribución anómala puede ser útil en el diagnóstico, el hallazgo de casos y la estratificación de poblaciones de sujetos, y en la monitorización del avance de la enfermedad en sujetos individuales. Los radioligandos (por ejemplo, los compuestos de fórmula [^3H]-(-p) o (-u)) también pueden ser útiles en la determinación de la ocupación de la enzima PDE2 por parte de otros ligandos. Debido a que el radioligando se administra en cantidades traza, no se puede atribuir ningún efecto terapéutico a la administración de los radioligandos de acuerdo con la invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que la inhibición de PDE2 es beneficiosa o la inhibición de tanto PDE2 como 10 es beneficiosa, tales como trastornos neurológicos y psiquiátricos, y enfermedades metabólicas o endocrinológicas. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que ha de ser compatible con los demás ingredientes de la composición, y no ha de ser perjudicial para los receptores de estos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualesquiera métodos conocidos en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran convenientemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como por inhalación, una pulverización nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes digregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en su mayor parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprenda disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, sin que dichos aditivos provoquen ningún efecto perjudicial para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a su fácil administración y a la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicas discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos y ranurados), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharasditas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de estos.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá entre un 0,05 y un 99% en peso, preferentemente entre un 0,1 y un 70% en peso, más preferentemente entre un 0,1 y un 50% en peso del principio activo, y entre un 1 y un 99,95% en peso, preferentemente entre un 30 y un 99,9% en peso, más preferentemente entre un 50 y un 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica, tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica, tal como por inhalación, una pulverización nasal, colirio o mediante una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención.

La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que se puede combinar con un material vehículo para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo particular de administración. Sin embargo, como norma general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferentemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es aquella comprendida entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferentemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosis total para un adulto de 70 kg está comprendida en el intervalo de 0,001 y aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso del sujeto por administración. Una dosis preferida es aquella comprendida entre 0,01 y aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y dicha terapia se puede prolongar durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Sin embargo, se sobreentenderá que el nivel posológico específico para cualquier paciente particular dependerá de varios factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del individuo que esté siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que hayan sido administrados previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando, como bien sabrán los expertos en la técnica.

Una dosis típica puede ser aquella correspondiente a un comprimido que contiene entre 1 mg y aproximadamente 100 mg, o entre 1 mg y aproximadamente 300 mg tomados una vez al día o varias veces al día, una cápsula o un comprimido de liberación lenta tomado una vez al día y que contenga un contenido proporcionalmente superior de principio activo. El efecto de liberación lenta se puede obtener con materiales capsulares que se disuelven a valores de pH diferentes, con cápsulas que se liberan lentamente por acción de la presión osmótica, o mediante cualquier otro método conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario emplear dosis que no estén comprendidas en estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe destacar que el médico o profesional sanitario responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo comenzar, interrumpir, ajustar o finalizar la terapia teniendo en cuenta la respuesta del paciente individual.

Un experto en la técnica comprenderá que los compuestos preferidos para uso en cada uno de las composiciones, métodos y kits proporcionados anteriormente son aquellos compuestos que se señalan como preferidos anteriormente. Otros compuestos preferidos adicionales para las composiciones, métodos y kits son aquellos compuestos que se proporcionan en los siguientes Ejemplos no limitantes.

PARTE EXPERIMENTAL

I. Química

El término "LCMS", tal como se utiliza en la presente, significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "GCMS" significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución, "RP HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa, "ac." significa acuoso/a, "Boc" significa terc-butoxicarbonilo, "nBuLi" significa *n*-butilitio, "BuOH" significa 1-butanol, "DBU" significa 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimidol[1,2-*a*]azepina, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "DCM" significa diclorometano, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "EtOH" significa etanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₃N" significa trietilamina, "HATU" significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "HBTU" significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "Pd(AcO)₂" significa acetato de paladio (II), "Pd₂(dba)₃" significa tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), "Pd(dppf)₂Cl₂" significa 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (0), "XantPhos" significa 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno, "Pd-C" significa paladio sobre carbono, "(±)BINAP"

5 significa 2-2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, "THF" significa tetrahidrofurano, "min" significa minutos, "h" significa horas, "MeOH" significa metanol, "NBS" significa *N*-bromosuccinimida, "iPrOH" significa 2-propanol, "m.r." significa mezcla de reacción, "r.t." significa temperatura ambiente, "R_t" significa tiempo de retención (en minutos), "TF" significa trifluorometanosulfonato, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "cuant." significa cuantitativo/a, "sat." significa saturado/a, "sol." significa disolución, "[M+H]⁺" se refiere a la masa protonada de la base libre del compuesto, "[M-H]" se refiere a la masa desprotonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión, "c.s.p." significa cantidad suficiente para.

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor monomodal: Reactor de microondas Biotage Initiator™ Sixty (Biotage) o en un reactor multimodal: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

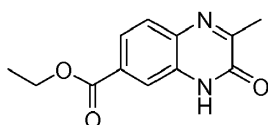
10 Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador de flujo continuo H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

15 La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice 60 F254 (Merck) utilizando disolventes de grado reactivo. La cromatografía en columna abierta se llevó a cabo en gel de sílice, con un tamaño de partículas de malla 230-400 y un tamaño de poros de 60 Å (Merck), mediante técnicas estándar. La cromatografía en columna ultrarrápida automática se llevó a cabo utilizando cartuchos listos para conectarlos de Merck, en gel de sílice irregular, con un tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal), en un sistema SPOT o LAFLASH de Armen Instrument.

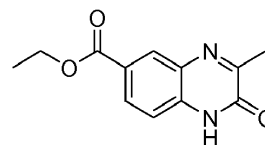
20 En los siguientes ejemplos, que tienen carácter ilustrativo pero no limitante del alcance de la presente invención, se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

A. Síntesis de Intermedios y precursores

Intermedios **1-a** y **1-b** ((**I-1a**) e (**I-1b**))



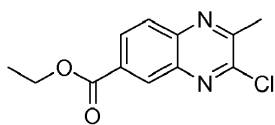
(I-1a)



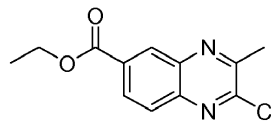
(I-1b)

25 Se disolvió 3,4-diaminobenzoato de etilo (15 g, 83,24 mmoles) en CH₃COOH (170 ml), y se añadió H₂O (145 ml). Después, se añadió ácido pirúvico (6,94 ml, 99,88 mmoles) gota a gota a la disolución. La mezcla se agitó a r.t. durante 7 h, después se neutralizó con NaOH en peletes (aprox. 100 g) y se extrajo con DCM. El disolvente orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a vacío para dar una mezcla de Intermedios **I-1a** y **I-1b** alrededor del 60% pura (13,5 g), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. C₁₂H₁₂N₂O₃. LCMS: Rt 1,51 (**I-1a**), 1,45 (**I-1b**), *m/z* 233 [M + H]⁺ (método 2).

30 Intermedios **2-a** y **2-b** ((**I-2a**) e (**I-2b**))



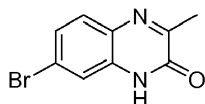
(I-2a)



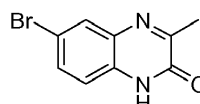
(I-2b)

35 A una mezcla de Intermedios (**I-1a**) e (**I-1b**) (4 g, 17,22 mmoles) disueltos en DCE (120 ml), se añadió gota a gota POC_l₃ (12,04 ml, 129,18 mmoles). La m.r. Se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se evaporó entonces, y la mezcla bruta se recogió en DCM y se neutralizó con NH₄OH. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, 100% de DCM), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se concentró a vacío para dar una mezcla de Intermedios (**I-2a**) e (**I-2b**) (2,3 g, 53%). C₁₂H₁₁ClN₂O₂. LCMS: Rt 2,31 (co-elución de los dos picos), *m/z* 251 [M + H]⁺ (método 3).

Intermedios **3-a** y **3-b** ((**I-3a**) e (**I-3b**))



(I-3a)

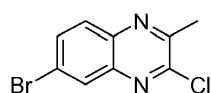


(I-3b)

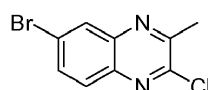
Se añadió piruvato de metilo (8,69 ml, 96,24 mmoles) a una disolución de 4-bromo-1,2-diaminobenceno (15 g, 80 mmoles) disuelto en tolueno (120 ml) en un matraz redondo, equipado con un aparato Dean-Stark. Después la m.r. Se calentó a reflujo durante 3 h. Cuando se terminó la reacción, el disolvente se eliminó *a vacío*, y el producto bruto se lavó con éter dietílico para dar una mezcla de Intermedios **(I-3a)** e **(I-3b)** como un sólido gris pálido que se usó como tal en la etapa siguiente (16 g, 83%). $C_9H_7BrN_2O$, LCMS: Rt 1,07 (primer isómero), 1,15 (segundo isómero), m/z 239 $[M + H]^+$ (método 3).

Un lote de la mezcla regioisomérica se separó suspendiendo la mezcla en metanol e hidróxido de amonio (c.s.), calentando hasta reflujo y enfriando hasta la temperatura ambiente. El precipitado que se formó se filtró, se añadió agua al filtrado, y el precipitado que se formó también se recuperó mediante filtración. Se repitieron dos ciclos adicionales para obtener un precipitado que contiene una mezcla 94:6 de **I-3a:I-3b**.

Intermedios **4-a** y **4-b** (**I-4a**) e (**I-4b**)



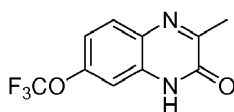
(I-4a)



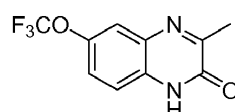
(I-4b)

La mezcla de intermedios **(I-3a)** e **(I-3b)** (16 g, 66,95 mmoles) se disolvió en $POCl_3$ (78 ml), y la m.r. Se agitó durante 2 h a $120^\circ C$. El disolvente se evaporó entonces, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió NH_4OH cuidadosamente gota a gota, hasta que alcanzó un pH básico. Una vez que se terminó la adición, el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con H_2O y después se lavó varias veces con DCM. El disolvente orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna abierta (sílice, DCM en heptano 20/80 hasta 80/20), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar una mezcla de Intermedios **(I-4a)** e **(I-4b)** como un sólido blanco (12 g, 69%). $C_9H_6BrClN_2$, LCMS: Rt 2,95 (co-elución de los dos picos), m/z 257 $[M + H]^+$ (método 11).

Intermedios **5-a** y **5-b** (**I-5a**) e (**I-5b**)



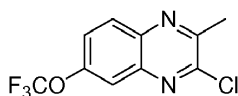
(I-5a)



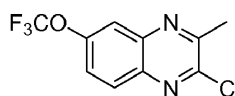
(I-5b)

Los Intermedios **I-5a** e **I-5b** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito para los Intermedios **3**, sustituyendo 4-bromo-1,2-diaminobenceno por 4-trifluorometoxi-1,2-diaminobenceno (1 g, 5,21 mmoles). La reacción dio una mezcla de Intermedios **(I-5a)** e **(I-5b)** (1,1 g, 86,5%) que se usó como tal para la etapa de reacción siguiente. $C_{10}H_7F_3N_2O_2$, LCMS: Rt 2,67 (primer isómero), 2,74 (segundo isómero), m/z 245 $[M + H]^+$ (método 8).

Intermedios **6-a** e **6-b** (**I-6a**) e (**I-6b**)



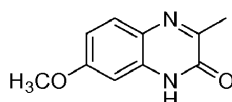
(I-6a)



(I-6b)

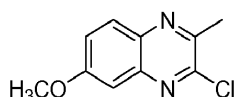
Los intermedios **(I-6a)** e **(I-6b)** se sintetizaron siguiendo el mismo enfoque descrito para el intermedio **4**. Partiendo de una mezcla de Intermedios **(I-5a)** e **(I-5b)** (1,1 g, 4,51 mmoles), se obtuvieron los Intermedios **(I-6a)** e **(I-6b)** (0,9 g, 76%). $C_{10}H_6ClF_3N_2O$, GCMS: 4,90 (co-elución de los dos picos), m/z 262 $[M]^+$ (método 1).

Intermedio **7** (**I-7**)

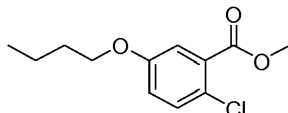


Se añadió piruvato de etilo (6,61 ml, 59,47 mmoles) a una disolución de 4-metoxi-1,2-diaminobenceno (1,64 g, 11,89 mmoles) disuelto en EtOH (36 ml), y la m.r. Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH y se recristalizó en éter dietílico, produciendo intermedio **I-7** (0,535 g, 23%).

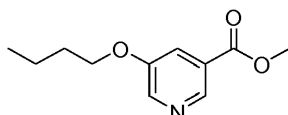
Intermedio **8** (**I-8**)



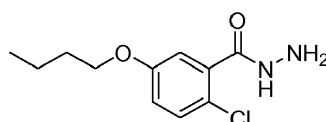
A una mezcla de intermedio (**I-7**) (0,535 g, 2,81 mmoles) disuelto en DCE (6 ml), se añadió gota a gota POCl₃ (1,96 ml, 21,09 mmoles). La m.r. Se calentó a reflujo durante 6 h. El disolvente se evaporó entonces, y la mezcla bruta se recogió en DCM y se neutralizó con NH₄OH. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, 100% de DCM), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se concentró a vacío para dar intermedio (**I-8**) (0,38 g, 65%).

Intermedio **9 (I-9)**

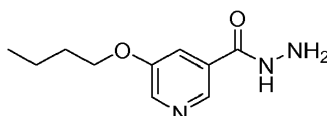
Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,16 g, 4,02 mmoles) a r.t. a una disolución agitada de 2-cloro-5-hidroxibenzoato de metilo [(C.A.S. 247092-10-0), 0,5 g, 2,68 mmoles] disuelto en THF (4 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min., y después se añadió bromobutano (0,575 ml, 5,36 mmoles). La agitación se continuó a la misma temperatura toda la noche, y después la m.r. Se calentó a 120°C durante 40 min. con irradiación de microondas. La mezcla se paralizó entonces con H₂O y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar intermedio **I-9** (0,25 g, 38,4%) como un aceite naranja, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. C₁₂H₁₅ClO₃, GCMS: 5,78, *m/z* 242 [M⁺] (método 1).

Intermedio **10 (I-10)**

A una disolución agitada de éster metílico del ácido 5-hidroxinicotínico (0,8 g, 5,22 mmoles) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,8 g, 7,83 mmoles) en THF (6 ml), se añadió trifenilfosfina (2,05 g, 7,83 mmoles) en porciones a r.t. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min., y después se añadió BuOH (2 ml), y la agitación se continuó a r.t. durante 30 min. Después el disolvente se evaporó, y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 0/100 hasta 20/80) se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para dar intermedio **I-10** como un aceite incoloro (0,55 g, 50,3%). C₁₁H₁₅NO₃, LCMS: Rt 2,71, *m/z* 210 [M + H]⁺ (método 8).

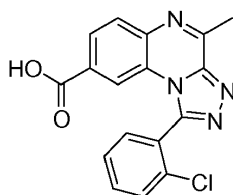
Intermedio **11 (I-11)**

Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (65% en H₂O, 0,118 g, 1,54 mmoles) a una disolución agitada de intermedio **I-9** (0,25 g, 1,03 mmoles) en EtOH (2 ml) a r.t., y la mezcla se agitó a 120°C durante 20 min. con irradiación de microondas. Después, el disolvente se evaporó a vacío para dar intermedio **I-11** alrededor del 70% puro (0,32 g, 89,5%) como un sólido blanco, que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. C₁₁H₁₅ClN₂O₂, LCMS: Rt 2,34, *m/z* 243 [M + H]⁺ (método 11).

Intermedio **12 (I-12)**

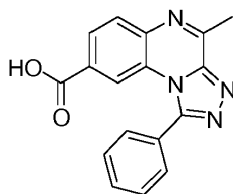
Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (60% en H₂O, 0,216 ml, 2,86 mmoles) a una disolución agitada de intermedio **I-10** (0,5 g, 2,39 mmoles) en MeOH (4 ml) a r.t., y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 72 h. El disolvente se evaporó entonces a vacío para dar intermedio **I-12** como un sólido blanco (0,48 g, 96%), que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. C₁₀H₁₅N₃O₂, LCMS: Rt 1,86, *m/z* 210 [M + H]⁺ (método 11).

Intermedio **13 (I-13)** y compuesto final **184** Ácido 1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoxalin-8-carboxílico (**B-184**)



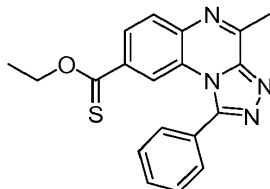
5 A una mezcla de compuesto **B-1a** (0,22 g, 0,6 mmoles), disuelto en THF (4 ml) se añadió una disolución de LiOH (0,021 g, 0,9 mmoles) en H₂O (2 ml). La mezcla resultante se agitó a r.t. durante 3 h. Después el disolvente orgánico se evaporó, y la fase ac. se acidificó hasta pH = 4-5. El precipitado formado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. Los licores madre se extrajeron entonces adicionalmente con DCM, y puesto que se encontró que los extractos orgánicos y el compuesto sólido eran el mismo producto, se combinaron juntos para dar intermedio **I-13** (también denominado como compuesto **B-184**) (0,2 g, 98%) como un sólido amarillo pálido. C₁₇H₁₁ClN₄O₂, LCMS: Rt 0,5, *m/z* 339 [M + H]⁺ (método 3).

10 Intermedio **14** (**I-14**) y compuesto **185** de referencia Ácido 4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxílico (**B-185**)



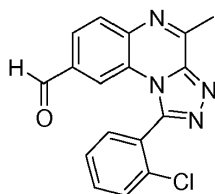
15 El intermedio **I-14** (también denominado como **B-185**) se sintetizó siguiendo el mismo enfoque descrito para **I-13**, partiendo de compuesto **B-2a** (0,75 g, 2,25 mmoles). El intermedio **I-14** (también denominado como compuesto **B-185**) se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0,6 g, 87,3%). C₁₇H₁₂N₄O₂, LCMS: Rt 0,36, *m/z* 305 [M + H]⁺ (método 3).

Intermedio **15** (**I-15**)



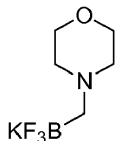
20 Una disolución de compuesto **B-2a** (0,406 g, 1,22 mmoles) y reactivo de Lawesson (0,494 g, 1,22 mmoles) en tolueno se agitó durante 24 h a 150°C. La m.r. Se dejó enfriar hasta r.t. y después se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y, tras la separación de la capa orgánica, la capa ac. se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se concentró a vacío produciendo el compuesto deseado solamente 64% puro. Por consiguiente, el producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa sobre RP (Vydac® Denali® C18 – 10 μm, 250 g, 5 cm), fase móvil (disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en H₂O, MeOH). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se co-evaporó con MeOH, produciendo intermedio **I-15** 88% puro (0,136 g, 28%). C₁₉H₁₆N₄OS, LCMS: Rt 1,12, *m/z* 349 [M + H]⁺ (método 6).

Intermedio **16** (**I-16**)



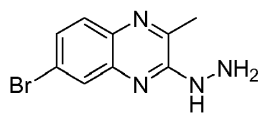
30 A una mezcla de compuesto **B-14** (3,3 g, 10,29 mmoles) en 1,4-dioxano (110 ml), se añadieron tetraóxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 5,33 ml, 0,411 mmoles) y después peryodato de sodio (6,6 g, 30,86 mmoles) en H₂O (30 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla bruta se diluyó con más H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 hasta 70/30), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para producir intermedio **I-16** (2,5 g, 75%) como un sólido amarillo pálido. C₁₇H₁₁ClN₄O, LCMS: 1,78, *m/z* 323 [M + H]⁺ (método 4).

Intermedio 17 (I-17)

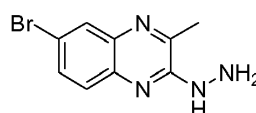


5 A una disolución de morfolina (0,876 ml, 9,96 mmoles) en CH₃CN (12 ml) se añadió (bromometil)trifluoroborato de potasio (1 g, 4,97 mmoles), y después la m.r. Se calentó a 80°C durante 30 min. Después el disolvente se evaporó a vacío, y el material bruto se volvió a disolver en una disolución de KHCO₃ (0,5 g, 4,97 mmoles) en acetona seca (16 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a r.t. durante 20 min. Después las sales insolubles se separaron por filtración, y el disolvente se concentró de nuevo. El material bruto se purificó finalmente disolviéndolo en una cantidad mínima de acetona seca y precipitándolo con éter dietílico para obtener intermedio I-17 como un producto puro (0,66 g, 64%).

10 Intermedio 18 (I-18a) e (I-18b)



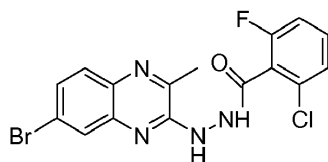
(I-18a)



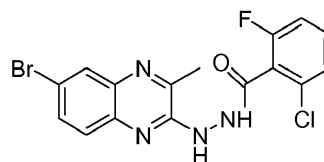
(I-18b)

15 Se añadió hidrato de hidrazina (60% en H₂O, 0,52 ml, 9,7 mmoles) a una mezcla de Intermedio (I-4a) e Intermedio (I-4b) (1 g, 3,88 mmoles) en MeOH (15 ml) a r.t. La m.r. Se calentó entonces a 50°C durante 30 min., después de lo cual se diluyó con H₂O (5 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar una mezcla de intermedios (I-18a) e (I-18b) (0,92 g, 96%) que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente. C₉H₉BrN₄, LCMS: 4,29 (co-elución de los dos picos), *m/z* 253 [M + H]⁺ (método 10)

Intermedio 19 (I-19a) e (I-19b)



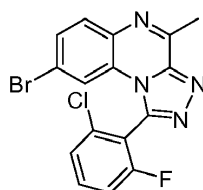
(I-19a)



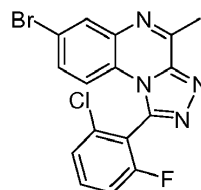
(I-19b)

20 Se trató ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (0,698 g, 4 mmoles) en DMF (20 ml) y DIPEA (1,072 ml, 6,22 mmoles) con HBTU (1,52 g, 4 mmoles), y la m.r. Se agitó durante 15 min. a r.t. Después se añadió una mezcla de intermedios (I-18a) e (I-18b) (0,9 g, 3,56 mmoles) en DMF (20 ml), y la agitación se prolongó durante otras 16 h a la misma temperatura. La m.r. Se vertió entonces en hielo/H₂O (0,5 l), y el sólido así obtenido se recogió mediante filtración. El sólido se diluyó entonces con DCM (0,1 l) y se trató con disolución ac. 1 M de NaOH (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con HCl 1M (20 ml), después con NaOH 1M (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; MeOH en DCM 0:100 hasta 5:95) para dar un sólido blanquecino que se recrystalizó en heptano/EtOAc (~15 ml/~5 ml) produciendo finalmente una mezcla de intermedios (I-19a) e (I-19b) como un sólido blanquecino (0,75 g, 51%). C₁₆H₁₁BrClFN₄O, LCMS: 5,18 (co-elución de los dos picos), *m/z* 409 [M + H]⁺ (método 10)

30 Intermedio 20-a (I-20a) y compuesto de referencia 186 8-Bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-186)



(I-20a)

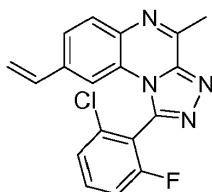


(I-20b)

Una mezcla de intermedios (**I-19a**) e (**I-19b**) (1 g, 2,44 mmoles) en DCE (20 ml) se trató con POCl₃ (0,6 ml, 6,5 mmoles), y la m.r. Se calentó a 70°C durante 16 h. Después, se añadió POCl₃ adicional (0,6 ml, 6,5 mmoles), y la mezcla se calentó a la misma temperatura como antes durante otras 5 h. Después de este tiempo, se añadió nuevamente más POCl₃ (1,2 ml, 13 mmoles), y la mezcla se calentó como antes durante otras 16 h. La m.r. Se enfrió y se vertió en hielo/NH₄OH ac. (150 ml/150 ml), y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice; MeOH en DCM 0/100 hasta 2/98) para dar una mezcla de intermedio (**I-20a**) junto con su regioisómero (**I-20b**) (0,7 g, 75%).

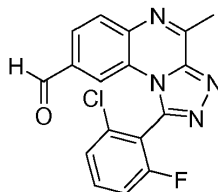
Un lote de la mezcla regioisomérica se separó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc en CH₂Cl₂, 0/100 hasta 25/75) para dar intermedio (**I-20a**) (también denominado como compuesto **B-186a**) como isómero puro. C₁₆H₉BrClFN₄, LCMS: 2,58, *m/z* 391 [M + H]⁺ (método 4).

Intermedio **21** (**I-21**) y compuesto de referencia **187** 1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-187**)



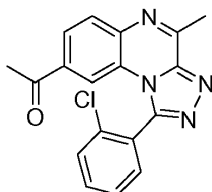
Se añadió tributilvinil estaño (0,18 ml, 0,61 mmoles) a una disolución agitada de intermedio (**I-20a**) (0,2 g, 0,511 mmoles), LiCl (0,065 g, 1,53 mmoles) y (tetraquis)trifenilfosfina paladio(0) (0,023 g, 0,02 mmoles) en tolueno (7 ml). La mezcla se calentó a 120°C durante 1,5 h. Tras enfriar hasta r.t., la m.r. Se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 10/90 hasta 50/50), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío, para producir el compuesto Intermedio (**I-21**) (también denominado como compuesto **B-187**) como un sólido amarillo pálido (0,14 g, 81%). C₁₈H₁₂ClFN₄, LCMS: 2,46, *m/z* 339 [M + H]⁺ (método 4)

Intermedio **22** (**I-22**)



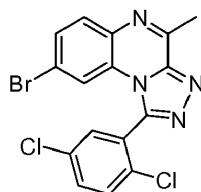
A una disolución de intermedio (**I-21**) (0,14 g, 0,413 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron tetraóxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 0,214 ml, 0,016 mmoles) y después peryodato de sodio (0,265 g, 1,24 mmoles) en H₂O (3 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 2,5 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla bruta se diluyó con más H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 hasta 70/30), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío produciendo intermedio (**I-22**) como un sólido amarillo pálido (0,1 g, 71%). C₁₇H₁₀ClFN₄O, LCMS: 1,82, *m/z* 341 [M + H]⁺ (método 4).

Intermedio **23** (**I-23**)



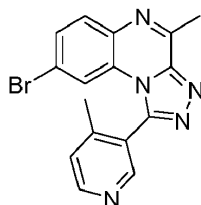
Se añadió tributil-(1-etoxivinil) estaño (0,217 ml, 0,64 mmoles) a una disolución agitada de compuesto **B-3a** (0,2 g, 0,53 mmoles), (tetraquis)trifenilfosfina paladio(0) (0,025 g, 0,02 mmoles) y LiCl (0,068 g, 1,61 mmoles) en tolueno (2 ml) a r.t. La mezcla se calentó entonces a 120°C durante 20 min. con irradiación de microondas. Después eso, se añadió HCl (ac. 2M, 1,5 ml), y la reacción se calentó de nuevo a 80°C durante 10 min. con irradiación de microondas. La mezcla se basificó con NaOH (ac. 2M), se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 hasta 70/30). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío, y el sólido obtenido se lavó adicionalmente con éter dietílico/DIPE produciendo **I-23** como un sólido blanco (0,12 g, 66,5%). C₁₈H₁₃ClN₄O, LCMS: 1,84, *m/z* 337 [M + H]⁺ (método 4).

Intermedio **24** (**I-24**) y compuesto de referencia **188** 8-Bromo-1-(2,5-diclorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-188**)



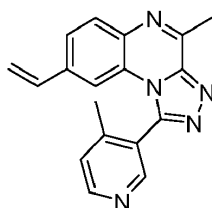
5 A una mezcla 94:6 de intermedios (**I-4a**):(**I-4b**) (0,1 g, 0,38 mmoles) disueltos en EtOH (1,6 ml), se añadió 2,5-diclorobenzhidrazida (0,101 g, 0,46 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 170°C durante 20 min. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ (dis. sat.), después se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 0/100 hasta 15/85), se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar intermedio **I-24** (también denominado como compuesto **B-188**) (0,083 g, 51,8%). C₁₆H₉BrCl₂N₄, LCMS: 1,12, *m/z* 407 [M + H]⁺ (método 6).

Intermedio **25** (**I-25**) y compuesto de referencia **189** 8-Bromo-4-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-189**)



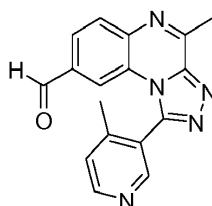
15 A una mezcla de intermedios (**I-4a**) e (**I-4b**) (0,3 g, 1,16 mmoles) disueltos en alcohol n-butílico (12 ml) se añadió 4-metil-hidrazida del ácido 3-piridincarboxílico (0,185 g, 1,22 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un reactor cerrado herméticamente durante 35 min. a 160°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se calentó durante otros 20 min. a 160°C. La mezcla se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (dis. sat.), después se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. Se añadió DIPE, y el sólido resultante se filtró para proporcionar intermedio **I-25** (también denominado como compuesto **B-189**) (0,15 g, 36%). El isómero secundario estaba presente en menos del 5%, y se eliminó durante la purificación de las etapas sintéticas subsiguientes.

Intermedio **26** (**I-26**) y compuesto de referencia **190** 8-Etenil-4-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-190**)



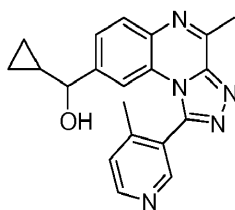
25 Partiendo de **I-25** (0,15 g, 0,423 mmoles), y siguiendo el mismo procedimiento descrito para el intermedio **I-21**, se obtuvo el intermedio **I-26** (también denominado como compuesto **B-190**) (0,114 g, 89%).

Intermedio **27** (**I-27**)



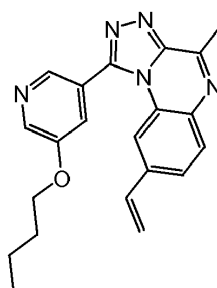
30 Partiendo de **I-26** (0,114 g, 0,368 mmoles), y siguiendo el mismo procedimiento descrito para el intermedio **I-22**, se obtuvo el intermedio **I-27** (0,07 g, 60%).

Intermedio **28** (**I-28**)



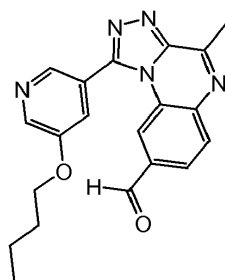
5 A una mezcla de intermedio **I-27** (0,07 g, 0,23 mmoles), en THF seco (0,7 ml), se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,51 ml, 0,25 mmoles) a r.t. La m.r. Se agitó a esta temperatura durante 2 h, después la mezcla se paralizó con NH₄Cl (dis. sat.), y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 30/70 hasta 70/30), se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío. Después el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar intermedio **I-28** (0,079 g, rendimiento cuantitativo).

Intermedio **29 (I-29)** y compuesto de referencia **191** 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-191**)



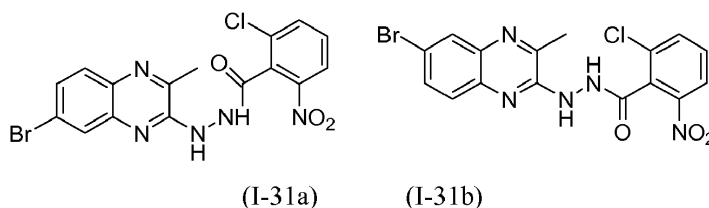
10 A una disolución agitada de **B-7** (2,35 g, 5,7 mmoles) en tolueno (17 ml), se añadieron LiCl (0,719 g, 17,1 mmoles), (tetraquis)trifenilfosfina paladio(0) (0,263 g, 0,23 mmoles) y tributilvinil estaño (1,84 ml, 6,27 mmoles), y la mezcla se calentó a 120°C durante 2 h. Tras enfriar hasta r.t., la m.r. Se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 0/100 hasta 100/0), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío, para producir intermedio **29 (I-29)** (también denominado como compuesto **B-191**) (1,9 g, 92%).

Intermedio **30 (I-30)**



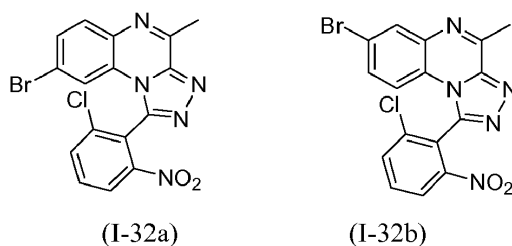
20 A una disolución de intermedio **I-29** (0,159 g, 0,44 mmoles) en 1,4-dioxano (4,4 ml), se añadieron tetraóxido de osmio (2,5% en t-BuOH, 0,23 ml, 0,018 mmoles) y después peryodato de sodio (0,282 g, 1,32 mmoles) en H₂O (1,32 ml). La mezcla se agitó a r.t. durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó, la mezcla bruta se diluyó con más H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 0/1 hasta 1/1), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío produciendo intermedio **(I-30)** (0,108 g, 68%).

25 Intermedios **31a** y **31b (I-31a)** e **(I-31b)**



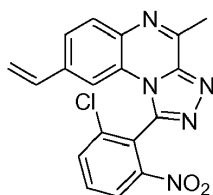
5 Se añadió DMF (0,182 ml, 2,34 mmoles) a una mezcla de ácido 2-cloro-6-nitrobenzoico (0,473 g, 2,34 mmoles) y cloruro de oxalilo (0,201 ml, 2,34 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. a RT, después esta disolución se añadió gota a gota a una mezcla agitada de trietilamina (0,544 ml, 1,95 mmoles) y compuestos intermedios **I-18a** y **I-18b** (0,495 g, 1,95 mmoles) disueltos en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó reposar entonces hasta RT y se agitó durante otros 15 min. Después se paralizó con NaHCO₃ (dis. sat. en agua), la capa orgánica se separó rápidamente, y el disolvente se evaporó. El residuo se trató con éter etílico para producir una mezcla de (I-31a) e (I-31b) como un sólido marrón (0,814 g, 95%) que se usó como tal en la etapa de reacción siguiente.

Intermedios **32a (I-32a)** y **32b (I-32b)**



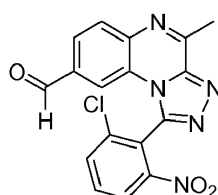
15 Una mezcla de compuestos intermedios **I-31a** e **I-31b** (0,402 g, 0,92 mmoles) en DCE (5 ml) se trató con POCl₃ (0,343 ml, 3,68 mmoles), y la m.r. Se calentó a 160°C durante 10 min. con irradiación de microondas. El disolvente se evaporó entonces, y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en heptanos 20/80 hasta 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó a vacío para dar **I-32a** (0,053 g, 13,7%) e **I-32b** (0,112 g, 29%) como isómeros puros.

Intermedio **I-33**



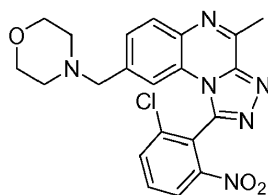
El intermedio **I-33** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito para el compuesto **B-14**. Partiendo de **I-32a** (0,053 g, 0,127 mmoles), el intermedio **I-33** se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0,046 g, cuant.).

20 Intermedio **I-34**



El intermedio **I-34** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito para el intermedio **I-16**. Partiendo de **I-33** (0,046 g, 0,127 mmoles), el intermedio **I-34** se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0,031 g, 66,5%).

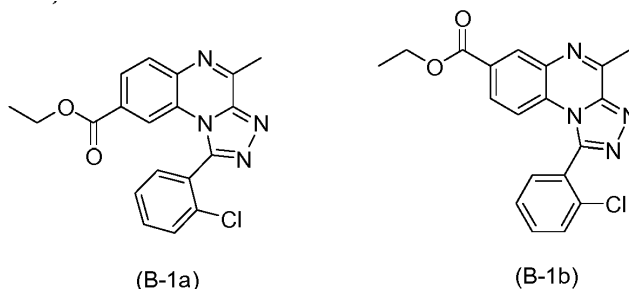
Intermedio **I-35**



25 El intermedio **I-35** se sintetizó siguiendo un enfoque similar al descrito para el compuesto **B-19**. Partiendo de **I-34** (0,035 g, 0,095 mmoles), se obtuvo el compuesto intermedio **I-35** (0,011 g, 27%).

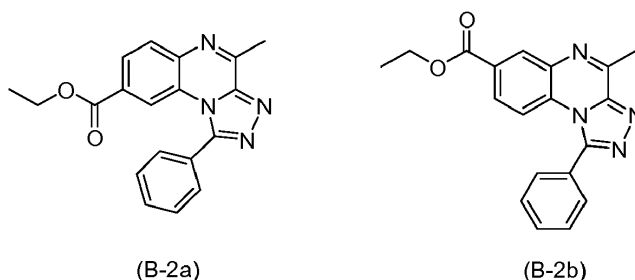
B - Síntesis de Compuestos Finales

Ejemplo 1 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxilato de etilo (B-1a) y 1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxilato de etilo (B-1b)



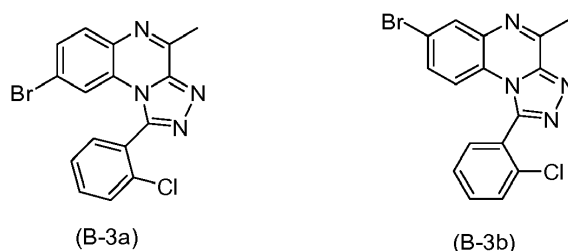
5 A una mezcla de intermedios **(I-2a)** e **(I-2b)** (0,4 g, 1,6 mmoles) disueltos en EtOH (2 ml), se añadió 2-clorobenzhidrazida (0,3 g, 1,76 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas a 160°C durante 15 min. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ (dis. sat.), después se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 70/30 hasta 100/0), se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron para dar el producto **B-1a** final (0,22 g, 37,5%) y el producto **B-1b** final (0,16 g, 27,3%) como isómeros puros (ambos como sólidos blancos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 4,21 - 4,34 (m, 2 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 3 H), 7,96 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H) (para **B-1a**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 4,42 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 3 H), 8,03 (dd, J=8,8, 2,1 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=1,8 Hz, 1 H) (para **B-1b**).

15 **Ejemplo 2 de Referencia 4-Metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxilato de etilo (B-2a) y 4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxilato de etilo (B-2b)**

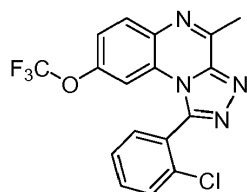


20 Los compuestos **B-2a** y **B-2b** finales se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**. Partiendo de una mezcla de Intermedios **I-2a** e **I-2b** (1,2 g, 4,79 mmoles), y sustituyendo 2-clorobenzhidrazida por benzhidrazida, se obtuvieron los compuestos **B-2a** (0,75 g, 47%) y **B-2b** (0,35 g, 22%) finales como isómeros puros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 4,27 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,62 - 7,77 (m, 5 H), 8,08 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=8,3, 1,6 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=1,6 Hz, 1 H) (para **B-2a**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,09 (s, 3 H), 4,42 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,74 (m, 5 H), 7,99 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (d, J=1,8 Hz, 1 H) (para **B-2b**).

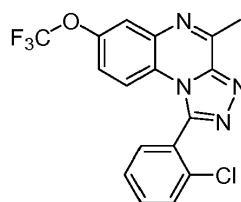
25 **Ejemplo 3 de Referencia 8-Bromo-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-3a) y 7-bromo-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-3b)**



30 Los compuestos **B-3a** y **B-3b** finales se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**. Partiendo de una mezcla de Intermedios **I-4a** e **I-4b** (0,3 g, 1,16 mmoles), el compuesto **B-3a** final (0,13 g, 29,8%) y el producto **B-3b** final (0,11 g, 25,2%) se obtuvieron como isómeros puros (ambos como compuestos sólidos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,07 (s, 3 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 4 H), 7,92 (d, J=8,7 Hz, 1 H) (para **B-3a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,09 (s, 3 H), 7,10 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,54 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 3 H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1 H) (para **B-3b**).

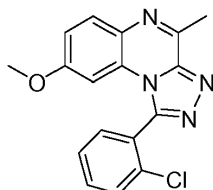
Ejemplo 4 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-4a) y 1-(2-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-4b)

(B-4a)

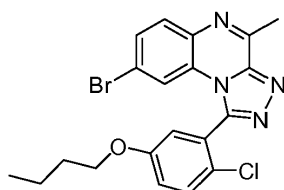


(B-4b)

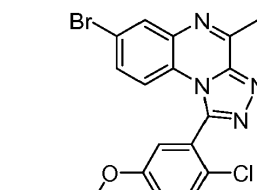
- Los compuestos **B-4a** y **B-4b** finales se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**. Partiendo de una mezcla de Intermedios **I-6a** y **I-6b** (0,25 g, 0,95 mmoles), se obtuvieron el producto **B-4a** final como un sólido blanco (0,03 g, 8,1 %) y el final **B-4b** producto como un sólido pegajoso (0,07 g, 19,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,09 (s, 3 H), 7,07 - 7,10 (m, 1 H), 7,40 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 3 H), 8,09 (d, J=9,0 Hz, 1 H). (para **B-4a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,10 (s, 3 H), 7,23 (dd, J=9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 3 H), 7,94 (s a, 1 H) (para **B-4b**).

Ejemplo 5 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-8-metoxi-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-5)

- A una mezcla de intermedio **I-8** (0,170 g, 0,815 mmoles) disuelto en BuOH (4 ml), se añadió 2-clorobenzhidrazida (0,146 g, 0,855 mmoles). La m.r. Se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160°C durante 35 min. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (dis. sat.), después se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 hasta 25/75), se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron. El compuesto sólido obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto **B-5** final (0,203 g, 77%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,90 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 6,49 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J=9,0, 2,7 Hz, 1 H) 7,65 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 - 7,90 (m, 3 H) 7,98 (d, J=8,9 Hz, 1 H).

Ejemplo 6 de Referencia 8-Bromo-1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-6a) y 7-bromo-1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-6b)

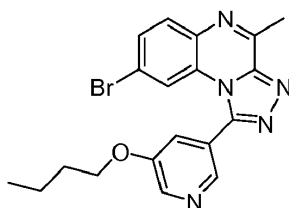
(B-6a)



(B-6b)

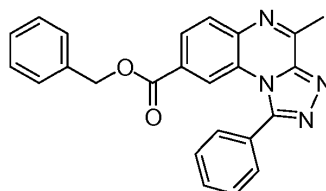
- Los compuestos **B-6a** y **B-6b** finales se sintetizaron siguiendo el mismo procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**. Partiendo de una mezcla de Intermedios **I-4a** e **I-4b** (0,2 g, 0,77 mmoles) e intermedio **I-11**, se obtuvieron el producto **B-6a** final (0,05 g, 14,4%) y el producto **B-6b** final (0,075 g, 21,6%) como isómeros puros (ambos como sólidos blancos). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,50 (sxt, J=7,5 Hz, 2 H), 1,76 - 1,84 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,93 - 4,10 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 7,44 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=8,7 Hz, 1 H) (para **B-6a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,49 (sxt, J=7,5 Hz, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,93 - 4,08 (m, 2 H), 7,14 - 7,21 (m, 3 H), 7,45 - 7,54 (m, 2 H), 8,22 (d, J=2,0 Hz, 1 H). (para **B-6b**).

Ejemplo 7 de Referencia 8-Bromo-1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-7)



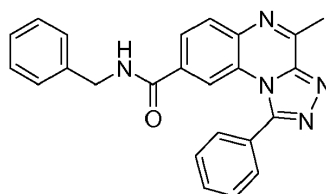
A una disolución de intermedio **I-4a** (5 g, 19,4 mmoles) en BuOH (40 ml) se añadió intermedio **1-12** (4,06 g, 19,4 mmoles). La m.r. Se calentó en un reactor cerrado herméticamente a 160°C durante 30 min. La mezcla se evaporó entonces hasta sequedad, y el residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (dis. sat.), después se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 5/95 hasta 25/75), se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron, y el compuesto sólido obtenido se trituró adicionalmente con heptano para dar el compuesto **B-7** final (3,3 g, 41%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,45 (sxt, *J*=7,5 Hz, 2 H), 1,75 (quin, *J*=6,3 Hz, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 4,13 (t, *J*=6,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,91 (s a., 1 H), 7,99 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,55 (s a, 1 H), 8,65 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 8 de Referencia 4-Metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxilato de bencilo (**B-8**)



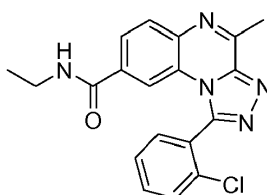
El intermedio **I-14** (0,055 g, 0,181 mmoles) se disolvió en DMF (2 ml), después se añadieron DBU (0,06 ml, 0,39 mmoles) y bromuro de bencilo (0,032 ml, 0,27 mmoles). La m.r. Se agitó a r.t. durante 3 h. El disolvente se evaporó entonces a vacío, el compuesto bruto se recogió en H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en heptano 60/40 hasta 100/0), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto **B-8** final como un sólido amarillo pálido (0,046 g, 65,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,09 (s, 3 H), 5,24 (s, 2 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 3 H), 7,47 - 7,54 (m, 3 H), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 8,09 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,23 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 9 N-Bencil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida (**B-9**)



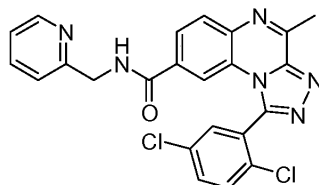
Se trataron intermedio **I-14** (0,2 g, 0,66 mmoles), HATU (0,3 g, 0,79 mmoles) y DIPEA (0,11 ml, 0,66 mmoles) en DMF (2 ml) con una disolución de bencil amina (0,086 ml, 0,79 mmoles) en DCM (5 ml). La m.r. Se agitó a r.t. durante 2 h, y después se paralizó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. Después el compuesto sólido obtenido se lavó varias veces con iPrOH y después con éter dietílico para dar el producto **B-9** final como un sólido blanco (0,22 g, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,08 (s, 3 H), 4,53 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 6,01 (t a, *J*=4,6, 4,6 Hz, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 3 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 - 7,71 (m, 2 H), 7,88 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J*=8,3, 1,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 10 1-(2-Clorofenil)-N-etil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida (**B-10**)



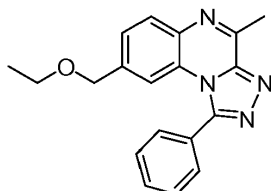
Se trataron intermedio **I-13** (0,06 g, 0,177 mmoles), HATU (0,08 g, 0,21 mmoles) y DIPEA (0,037 mmoles, 0,21 mmoles) en DMF (1 ml) con una disolución de etilamina (2 M en THF, 0,132 ml, 0,266 mmoles) en DCM (3 ml). La m.r. Se agitó a r.t. durante 2 h, y después se paralizó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El compuesto sólido obtenido se lavó entonces varias veces con iPrOH y después con éter dietílico para dar el producto **B-10** final como un sólido blanco (0,035 g, 54%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 3,11 (s, 3 H), 3,39 - 3,47 (m, 2 H), 5,79 (s a., 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 4 H), 7,88 (dd, *J*=8,5, 1,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 11 1-(2,5-Diclorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida (B-11)



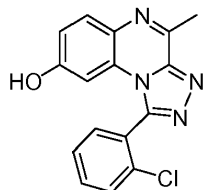
Un sistema de autoclave de acero inoxidable en una atmósfera de nitrógeno se cargó con: intermedio **I-24** (0,475 g, 1,16 mmoles), Pd(AcO)₂ (0,005 g, 0,023 mmoles), XantPhos (0,013 g, 0,023 mmoles), Et₃N (0,324 ml, 2,33 mmoles), 2-(aminometil)piridina (0,125 g, 1,16 mmoles) disuelta en tolueno (40 ml). El autoclave se cerró y se presurizó hasta 30 bares de CO, y la reacción se llevó a cabo durante 16 h a 150°C. Después la m.r. Se enfrió, y el disolvente se evaporó a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC preparativa sobre RP (Vydac® Denali® C18-10 μm, 250 g, 5 cm), fase móvil (disolución al 0,5% de acetato de amonio en H₂O + 10% de CH₃CN, MeOH), produciendo un compuesto que se trató con DCM. Puesto que durante la extracción se formó una suspensión blanca entre las capas, este sólido se recogió mediante filtración y se lavó con H₂O dando el compuesto **B-11** final (0,137 g, 25%). ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,98 (s, 3 H), 4,45 - 4,61 (m, 2 H), 7,25 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,77 (td, *J*=7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,88 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 7,98 (d, *J*=2,2 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 8,20 - 8,25 (m, 1 H), 8,51 (d a., *J*=5,1 Hz, 1 H), 9,34 (t a., *J*=6,0, 6,0 Hz, 1 H).

Ejemplo 12 de Referencia 8-(Etoximetil)-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-12)



A una suspensión de níquel Raney (0,1 g, 1,7 mmoles), en THF (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió intermedio **I-15** (0,059 g, 0,17 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 1 h, después el catalizador se eliminó mediante filtración sobre tierra de diatomeas, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa sobre RP (Vydac® Denali® C18-10 μm, 250 g, 5 cm), fase móvil (disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en H₂O, CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó y se co-evaporó con MeOH, produciendo dos fracciones. Puesto que la segunda fracción no fue suficientemente pura, se repurificó de nuevo en las mismas condiciones que antes. La primera fracción pura aislada y la procedente de la segunda purificación se combinaron juntas y se cristalizaron en DIPE produciendo el producto **B-12** final (0,025 g, 46,5%) como un compuesto sólido. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 3,30 - 3,39 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,63 - 7,80 (m, 5 H), 7,97 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H).

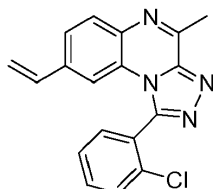
Ejemplo 13 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-ol (B-13)



A una mezcla desgasificada de producto **B-3a** final (0,1 g, 0,268 mmoles), bispinacolato de diboro (0,095 g, 0,375 mmoles) y acetato de potasio (0,078 g, 0,8 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml), se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,011 g, 0,016 mmoles), y la mezcla se calentó a 115°C durante 1 h. Después de este tiempo la m.r. Se enfrió hasta 0°C, después se añadió CH₃COOH (0,068 ml, 1,2 mmoles), y después se añadió gota a gota H₂O₂ (0,041 ml, 0,4 mmoles). La m.r. Se dejó alcanzar la r.t. y se agitó durante 45 min. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, el disolvente

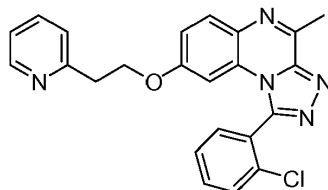
orgánico se evaporó a vacío, y después la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 0:100 hasta 3:97) para dar el producto **B-13** final como un sólido marrón pálido (0,06 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,86 (s, 3 H), 6,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 3 H), 7,86 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 10,45 (s a., 1 H).

5 **Ejemplo 14 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-8-etenil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-14)**



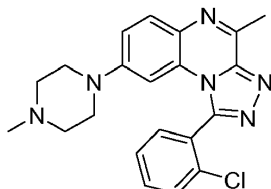
Una mezcla de compuesto **B-3a** (0,65 g, 1,74), (tetraquis)trifenilfosfina paladio(0) (0,080 g, 0,07 mmoles) y LiCl (0,221 g, 5,21 mmoles) en tolueno (30 ml) se trató con tributivinil estaño (0,661 g, 2,088 mmoles) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C durante 1 h (la reacción se dividió en dos lotes). Tras enfriar hasta r.t., la mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 10/90 hasta 50/50) dando un sólido amarillo claro que se lavó adicionalmente con DIPE/éter dietílico para producir el compuesto **B-14** final como un producto blanco (0,52 g, 93,1%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,08 (s, 3 H), 5,25 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 5,43 (d, *J*=17,6 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J*=17,5, 11,0 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 3 H), 7,99 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H).

15 **Ejemplo 15 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2-piridin-2-iletoksi)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-15)**



Una mezcla de compuesto **B-13** (1,5 g, 4,83 mmoles), 2-(2-hidroxietil)piridina (0,654 ml, 5,79 mmoles), azadicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,33 g, 5,79 mmoles) y trifenilfosfina (1,52 g, 5,79 mmoles) en THF (36 ml) se calentó en un horno de microondas durante 20 min. a 120°C (la mezcla de reacción se dividió en tres lotes). Después se añadieron 1 equiv. más de azadicarboxilato de di-*tert*-butilo y trifenilfosfina, y la m.r. Se calentó de nuevo en las mismas condiciones que antes. Después el disolvente se evaporó, el compuesto bruto se recogió en NaHCO₃ ac. sat., y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 0:100 hasta 15:85) para dar un aceite que se hizo sólido mediante adición de éter dietílico para producir el producto **B-15** final como un sólido blanco (1,32 g, 65,7%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,04 (s, 3 H), 3,14 (t, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,91 - 4,05 (m, 2 H), 6,67 (d, *J*=2,6 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J*=9,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,64 (td, *J*=7,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J*=5,9, 3,3 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H).

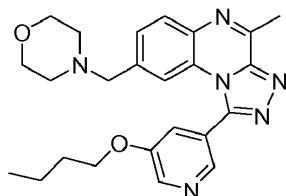
25 **Ejemplo 16 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo [4,3-a]quinoxalina (B-16)**



Una mezcla de producto **B-3a** final (0,1 g, 0,268 mmoles), Pd(AcO)₂ (0,012 g, 0,053 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,061 g, 0,107 mmoles), CsCO₃ (0,13 g, 0,4 mmoles) y N-metil-piperazina (0,032 g, 0,32 mmoles) en una mezcla de DMF/1,4-dioxano (1:1, 4 ml) se calentó en un horno de microondas a 150°C durante 10 min. Después el disolvente se evaporó, el compuesto bruto se recogió en H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH-NH₃ (7 M) en DCM desde 2:98 hasta 5:95) para dar el compuesto deseado solamente 65% puro; por consiguiente, el producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa sobre RP (C18 XBridge™ 19 x 100 5 μm), fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 20% de CH₃CN hasta 0% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 100% de CH₃CN), produciendo el compuesto **B-16** final como un sólido amarillo pálido (0,019 g, 17,4%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (s, 3 H), 2,43 (t, *J*=5,1 Hz, 4 H), 2,91 - 3,02 (m, 4 H), 3,03 (s, 3 H), 6,59 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J*=9,2, 2,6

Hz, 1 H), 7,54 (td, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 7,61 (td, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 7,63 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 (dd, $J=7,5$, 1,4 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H).

Ejemplo 17a y 17b Hidrocloruro (B-17a) y oxalato de 1-(5-butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-17b)



5

.2 HCl (B-17a) o .x C₂H₂O₄ (B-17b)

Formación de B-17a

A una disolución de compuesto **B-7** (7,5 g, 18,19 mmoles) en THF/H₂O (10:1, 180 ml), se añadieron Pd(AcO)₂ (0,12 g, 0,54 mmoles), XantPhos (0,52 g, 1,09 mmoles), Cs₂CO₃ (23,88 g, 72,76 mmoles) y compuesto intermedio **I-17** (4,51 g, 21,82 mmoles). La m.r. se cerró en un tubo cerrado herméticamente y se agitó a r.t. durante 10 min. y después a 114°C durante 45 min. Después, la mezcla bruta se diluyó con EtOAc y H₂O, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 hasta 2/98), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se concentró a vacío para dar un aceite rojo pálido. Este material se disolvió entonces en EtOAc (50 ml) y se trató gota a gota con HCl (4 M en dioxano, 1,2 eq., y 3,55 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y después se evaporó a vacío. La suspensión se trató con 120 ml de DIPE y se agitó de nuevo durante 40 min. adicionales. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con DIPE, se secó a vacío para producir el compuesto final **B-17a** como una sal de hidrocloruro (5,2 g, 61%) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,46 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2 H), 1,69 - 1,82 (m, 2 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 3,19 (d a, $J=12,5$ Hz, 2 H), 3,75 - 3,98 (m, 4 H), 4,18 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 4,34 (s a., 2 H), 7,68 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 8,00 (dd, $J=8,5$, 1,6 Hz, 1 H), 8,09 (dd, $J=2,4$, 1,6 Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,70 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,75 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 12,03 (s a., 1 H).

10

Formación de B-17b

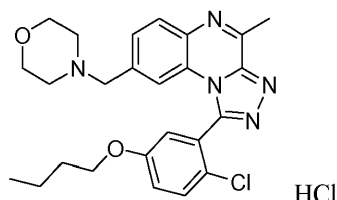
A una disolución agitada de intermedio **I-30** (0,108 g, 0,3 mmoles), morfolina (0,03 ml, 0,33 mmoles) y ácido acético (0,017 ml, 0,3 mmoles) en DCE (5 ml) se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (0,076 g, 0,3 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 hasta 10/90), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. El producto se disolvió en dioxano (2 ml), se añadió ácido oxálico (0,024 g, 0,27 mmoles), la mezcla se agitó durante 45 min., se concentró a vacío y se recrystalizó en éter dietílico para producir el compuesto **B-17b** final como una sal de oxalato (0,084 g, 54%).

15

(Espectro de la base libre) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,45 (sxt, $J=7,4$ Hz, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 2 H), 2,37 (s a., 4 H), 2,93 (s, 3 H), 3,50 (s a., 4 H), 3,60 (s, 2 H), 4,11 (t, $J=6,5$ Hz, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,01 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,66 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H).

Ejemplo 18 Hidrocloruro de 1-(5-butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]quinoxalina (B-18)

20

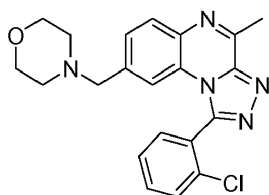


. HCl

B-18 se sintetizó como se describió previamente para la síntesis del compuesto **B-17a** final. Partiendo de **B-6a** (0,2 g, 0,45 mmoles) y del compuesto **I-17** intermedio, se obtuvo el compuesto **B-18** final (0,03 g, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H), 1,44 (sxt, $J=7,3$ Hz, 2 H), 1,73 (quin, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,93 (s a., 1 H), 2,97 (s, 3 H), 3,19 (s a., 1 H), 3,77 (s a., 2 H), 3,92 (s a., 2 H), 3,98 - 4,14 (m, 2 H), 4,31 (s a., 2 H), 5,76 (s, 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 2 H), 7,73 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,96 (s a., 1 H), 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 11,31 (s a., 1 H).

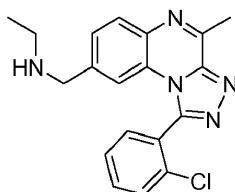
25

Ejemplo 19 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina (B-19)



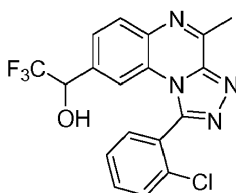
Se añadió morfolina (1,37 ml, 15,67 mmoles) a una disolución agitada de intermedio **I-16** (2,3 g, 7,12 mmoles) disuelto en DCE (50 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 15 min. con irradiación de microondas (la reacción se dividió en tres lotes). Después se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (1,81 g, 8,55 mmoles) en porciones, y la mezcla se calentó de nuevo en las mismas condiciones que antes durante 20 min. La mezcla se paralizó entonces con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 2/98 hasta 10/90), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó para producir el compuesto **B-19** final como un sólido amarillento pálido, que se lavó adicionalmente con éter dietílico/DIPE (1,6 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,24 - 2,41 (m, 4 H), 3,08 (s, 3 H), 3,42 (s, 2 H), 3,53 - 3,69 (m, 4 H), 7,37 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,3, 1,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 3 H), 7,99 (d, J=8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 20 N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]-etanamina (B-20)



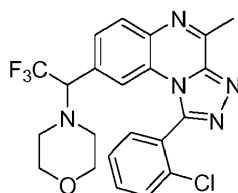
Se disolvieron intermedio **I-16** (0,300 g, 0,93 mmoles), hidrocloreto de etilamina (0,227 ml, 2,78 mmoles) y Et₃N (0,388 ml, 2,78 mmoles) en DCE (11 ml). A esta mezcla se añadieron 300 mg de MgSO₄, y todo se agitó a r.t. durante 1,3 h. El sólido se separó por filtración, y después se añadieron al filtrado MeOH (3 ml) seguido de NaBH₄ (0,07 g, 1,85 mmoles), y la disolución se agitó a r.t. durante 15 min. adicionales. La m.r. Se paralizó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía (sílice; MeOH en DCM 0/100 hasta 10/90) produciendo el compuesto **B-20** final como un material sólido (0,186 g, 57%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,03 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,45 - 2,57 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 3,69 - 3,79 (m, 2 H), 7,27 (s a., 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 7,70 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=8,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 21 de Referencia 1-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-2,2,2-trifluoroetanol (B-21)



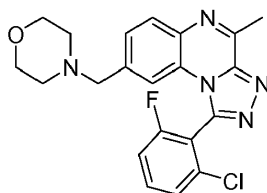
Se añadió trimetil(trifluorometil) silano (0,105 g, 0,74 mmoles) a una suspensión agitada de intermedio **I-16** (0,2 g, 0,62 mmoles) que contiene una cantidad catalítica de CsF (0,003 g, 0,025 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) a r.t. y en una atmósfera de argón. Tras agitarla durante 30 min. a r.t., la mezcla se trató con HCl (1M en H₂O, 1,24 ml) y se agitó durante otros 15 min. Después la m.r. Se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en DCM 50/50) para dar el compuesto **B-21** final como un sólido amarillo pálido (0,12 g, 49,3%). (Mezcla 1:1 de rotámeros) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,95 (s, 3 H), 5,06 - 5,25 (m, 1 H), 6,86 (s a., 0,5 H), 6,94 (s a., 0,5 H), 7,32 (s, 0,5 H), 7,38 (s, 0,5 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 4 H), 8,07 (dd, J=8,3, 4,4 Hz, 1 H).

Ejemplo 22 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2,2,2-trifluoro-1-morfolin-4-iletil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-22)



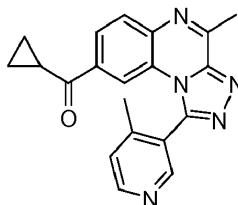
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,079 ml, 1,02 mmoles) a una disolución agitada de producto **B-21** final (0,08 g, 0,2 mmoles) y piridina (0,161 ml, 2,04 mmoles) disuelta en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a r.t. toda la noche, después se basificó con NaHCO_3 (dis. sat.) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. Después, se añadió morfolina (0,528 ml, 6,11 mmoles) al residuo bruto, y la m.r. Se agitó a r.t. 4 h. La mezcla bruta se diluyó entonces con H_2O y se extrajo con DCM, la capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 0/100 hasta 5/95, y después con EtOAc en heptano 70/30 hasta 100/0) para dar el compuesto deseado solamente 75% puro. Por consiguiente, el material se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa sobre RP (C18 XBridge™ 19 x 100 5 μm), fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% de $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ en H_2O , 20% de CH_3CN hasta 0% de disolución al 0,1% de $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$ en H_2O , 100% de CH_3CN), produciendo el compuesto final **B-22** como un sólido blanco (0,007 g, 7,1 %). (Mezcla 1:1 de rotámeros) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 7,41 (d, $J=1,2$ Hz, 0,5 H), 7,44 (s a, 0,5 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 8,07 (dd, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1 H).

Ejemplo 23 1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (B-23)



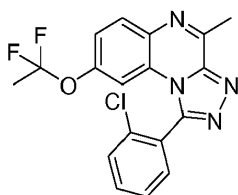
Se añadió morfolina (0,056 ml, 0,64 mmoles) a una disolución agitada de Intermedio **I-22** (0,1 g, 0,29 mmoles) disuelto en DCE (5 ml), y la mezcla se calentó a 120°C durante 15 min. con irradiación de microondas. Después se añadió en porciones triacetoxi borohidruro de sodio (0,075 g, 0,35 mmoles), y la mezcla se calentó de nuevo a 80°C durante 20 min. con irradiación de microondas. La m.r. Se paralizó entonces con H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 2/98 hasta 10/90), se recogieron las fracciones deseadas, y el disolvente se evaporó para producir el compuesto **B-23** final como un sólido amarillo pálido que se lavó adicionalmente con éter dietílico/DIPE (0,045 g, 37%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 2,25 - 2,41 (m, 4 H) 3,09 (s, 3 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 3,54 - 3,68 (m, 4 H) 7,32 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,41 (s a, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,68 (td, $J=8,3, 5,8$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H).

Ejemplo 24 de Referencia Ciclopropil[4-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metanona (B-24)



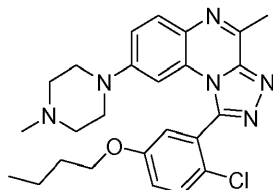
Se disolvió intermedio **I-28** (0,079 g, 0,231 mmoles) en DCM (0,6 ml), y se añadió MnO_2 (0,1 g, 1,155 mmoles). La mezcla se agitó a r.t. durante 4 h. La m.r. Se filtró entonces sobre tierra de diatomeas y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó entonces mediante cromatografía ultrarrápida, pero, puesto que el compuesto no fue suficientemente puro, el material se purificó adicionalmente mediante RP HPLC sobre (C18, LUNA® 19 x 100 5 μm), fase móvil (disolución 25 mM de NH_4HCO_3 en H_2O , MeOH+ CH_3CN) produciendo el compuesto **B-24** final como un sólido amorfo que se trituró posteriormente con pentano (0,007 g, 9%).

Ejemplo de Referencia 25 1-(2-Clorofenil)-8-(1,1-difluoroetoxi)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]-quinoxalina (B-25)



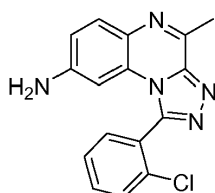
En un vial de polietileno, se añadió difluoruro de xenón (0,1 g, 0,59 mmoles) seguido de complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina (1,26 g, 8,9 mmoles) a una disolución de intermedio **1-23** (0,1 g, 0,29 mmoles) disuelto en DCM (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se agitó toda la noche a r.t. Después de este tiempo, la m.r. Se diluyó con DCM (10 ml) y se paralizó mediante adición lenta de NaOH (2M en H₂O) hasta pH básico. La fase orgánica se separó entonces, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, EtOAc en CH₂Cl₂ 30/70 hasta 50/50), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío, el compuesto sólido obtenido se lavó después con DIPE para dar producto **B-25** final como un sólido amarillo pálido (0,03 g, 27%), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85 (t, *J*=13,5 Hz, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 7,13 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H) 7,32 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 - 7,71 (m, 3 H) 8,02 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 26 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-26**)



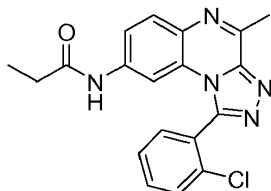
A una disolución de compuesto **B-6a** (0,23 g, 0,51 mmoles) en tolueno (5 ml), se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,014 g), XantPhos (0,024 g, 0,05 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,33 g, 1,03 mmoles). La m.r. Se agitó durante 10 min. a r.t., y después se añadió N-metil-piperazina (0,062 ml, 0,56 mmoles). Después, la m.r. Se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 5 h. Después de enfriar hasta r.t., la mezcla se diluyó entonces con EtOAc y H₂O, la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 hasta 3/97), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío, y después el compuesto sólido obtenido se recrystalizó con DIPE-MeOH (~40:1) produciendo el compuesto **B-26** final (0,077 g, 32%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,42 (sxt, *J*=7,3 Hz, 2 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,30 (t a, *J*=4,3, 4,3 Hz, 4 H), 2,85 (s, 3 H), 2,94 (d a, *J*=3,3 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J*=6,5 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J*=1,9 Hz, 1 H), 7,23 - 7,38 (m, 2 H), 7,43 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=8,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J*=9,1 Hz, 1H).

Ejemplo 27 1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina (**B-27**)



A una disolución de compuesto **B-3a** (0,05 g, 0,134 mmoles) en tolueno (2 ml), se añadieron *tert*-butóxido de sodio (0,018 g, 0,19 mmoles), (±) BINAP (0,013 g, 0,021 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,008 g, 0,009 mmoles) y benzofenona imina (0,03 ml, 0,174 mmoles) a r.t. La m.r. Se calentó entonces a 120°C durante 1 h. Tras enfriar, se añadió una disolución de HCl (1 M en H₂O)/THF (1:1, 10 ml), y la mezcla se agitó durante una h adicional. Después, la mezcla se lavó con EtOAc, la capa ac. se basificó con NaHCO₃ (dis. sat.), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (MeOH-NH₃ en DCM desde 0/100 hasta 5/95) para dar el producto **B-27** final como un sólido amarillo pálido (0,015 g, 36,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,01 (s, 3 H), 3,88 (s a, 2 H), 6,36 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H).

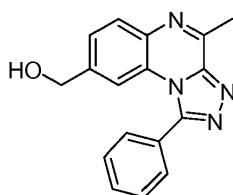
Ejemplo 28 N-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]propanamida (**B-28**)



35

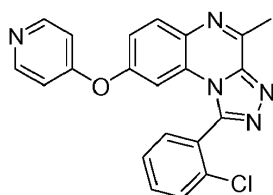
A una disolución de ácido propiónico (0,055 g, 0,178 mmoles), HATU (0,08 g, 0,213 mmoles) y DIPEA (0,036 ml, 0,213 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió una disolución de **B-27** (0,055 g, 0,178 mmoles) en DCM. La m.r. Se agitó a r.t. durante 2 h, y después se paralizó con H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en DCM 0/100 hasta 5/95) para dar el compuesto deseado solamente 92% puro. Este material se purificó adicionalmente mediante RP HPLC sobre C18 (XBridge™ 19 x 100 5 μm). Fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 20% de CH₃CN hasta 0% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 100% de CH₃CN), produciendo el compuesto **B-28** final como un sólido blanco (0,007 g, 11%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,99 (t, *J*=7,7 Hz, 3 H), 2,24 (c, *J*=7,5 Hz, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 7,46 (dd, *J*=8,7, 2,0 Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J*=3,8 Hz, 2 H), 7,95 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 29 de Referencia (4-Metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il)metanol (**B-29**)



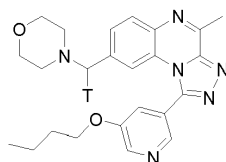
Se disolvió compuesto **B-2a** (1 g, 3 mmoles) en THF (10 ml), y después se añadió hidruro de litio y aluminio (1M en éter dietílico, 9 ml) gota a gota a 0°C. La m.r. Se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se paralizó entonces con NH₄Cl (dis. sat.) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía (sílice, MeOH en EtOAc 0/100 hasta 0/90) para dar un aceite pegajoso que se encontró que era un producto superreducido (el compuesto estaba reducido tanto en el resto carboxilo como en uno de los dobles enlaces del sistema aromático). De este modo, este material (0,7 g, 2,4 mmoles) se disolvió en tolueno (30 ml), y se añadió Pd-C (10%, 0,2 g). La mezcla de reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 150°C durante 5 h. Después la m.r. Se separó por filtración sobre una almohadilla de tierra de diatomeas, y el filtrado se lavó varias veces con una disolución de DCM/MeOH (9:1) para dar el compuesto deseado 50% puro. Este material se purificó adicionalmente mediante RP HPLC sobre C18 (XBridge™ 30 x 100 5 μm). Fase móvil (gradiente desde 80% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 20% de CH₃CN hasta 0% de disolución al 0,1% de NH₄CO₃H/NH₄OH pH 9 en H₂O, 100% de CH₃CN), produciendo el compuesto **B-29** como un sólido blanco (0,02 g, 3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 4,64 (d, *J*=5,8 Hz, 2 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,58 - 7,75 (m, 5 H), 8,02 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H).

Ejemplo 30 de Referencia 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(piridin-4-iloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina (**B-30**)



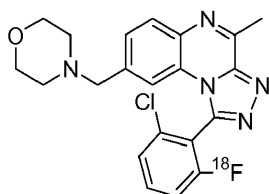
Se añadió hexametildisilazida de potasio (KHMDS) (0,258 g, 1,3 mmoles) a una disolución agitada de **B-13** (0,1 g, 0,322 mmoles) en DMF (1,2 ml), y la m.r. Se agitó a r.t. durante 10 min. A esta mezcla se añadieron hidrocloreto de 4-cloropiridina (0,063 g, 0,418 mmoles) y después K₂CO₃ (0,054 g, 0,386 mmoles), y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 180°C durante 5 h. La m.r. Se paralizó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (sílice; MeOH en EtOAc 0/100 hasta 5/95), se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo, que se hizo sólido mediante adición de éter dietílico. El compuesto sólido obtenido se separó por filtración, se lavó de nuevo con éter dietílico para producir finalmente **B-30** como un sólido amarillo pálido (0,02 g, 16%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,08 (s, 3 H), 6,73 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 6,82 - 6,87 (m, 2 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,39 (m, 1 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,58 (dd, *J*=7,3, 1,7 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H), 8,50 - 8,56 (m, 2 H).

1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-il-³H)metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina ([³H]**B-17a**)



Se disolvió compuesto intermedio **1-30** (0,002 g, 5,53 μ moles) en diclorometano (0,1 ml) en un vial Wheaton seco. Se añadieron morfolina (0,271 ml, 27,67 μ moles) y tetra(isopropóxido de) titanio (0,82 ml, 27,67 μ moles) en una atmósfera de argón, y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a una ampolla de tritización y se unió a un colector de tritio (RC Tritec). El diclorometano se separó por liofilización y se sustituyó por THF seco (0,2 ml). La mezcla se liofilizó de nuevo, y se añadió platino sobre carbono (4 mg, 5%) junto con THF seco (0,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó (3x) y se colocó en una atmósfera de tritio (750 mbares a temperatura ambiente) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La atmósfera de tritio se eliminó, y los componentes volátiles se liofilizaron a una ampolla de deshecho. La mezcla bruta se aclaró y se liofilizó con MeOH (3 x 0,15 ml), se filtró sobre un Acrodisk® y se disolvió en etanol (10 ml). Esta disolución madre se purificó sobre HPLC prep, y dio como resultado 230 MBq con una pureza radioquímica de >98% y actividad específica de 726 GBq/mmol.

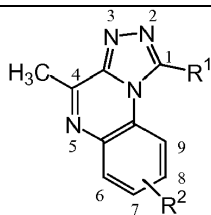
Producción radiosintética de [¹⁸F] fluoruro y de 1-(2-Cloro-6-[¹⁸F]fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina ([¹⁸F]B-23)



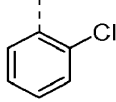
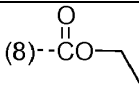
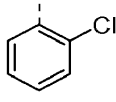
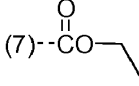

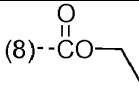

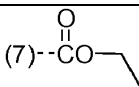
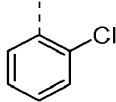
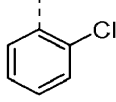
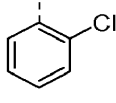
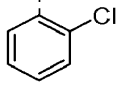
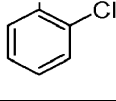
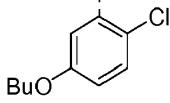
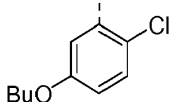
[¹⁸F]fluoruro ([¹⁸F]F⁻) se produjo mediante una reacción [¹⁸O(p,n)¹⁸F] por irradiación de 2 ml de [¹⁸O]H₂O enriquecida al 97% (Rotem HYOX18, Rotem Industries, Beer Sheva, Israel) en una diana de niobio utilizando protones 18-MeV de un ciclotrón Cyclone 18/9 (Ion Beam Applications, Louvain-la-Neuve, Bélgica). Después de irradiar, el [¹⁸F]F⁻ resultante se separó de [¹⁸O]H₂O utilizando una columna de intercambio aniónico SepPak™ Light Accell plus QMA (Waters, forma CO₃²⁻). El [¹⁸F]F⁻ se eluyó del cartucho utilizando una mezcla de 0,38 ml de una disolución que contiene K₂CO₃ (0,00247 g) y Kryptofix 222 (0,00279 g) disueltos en H₂O/MeCN (0,75 ml; 5:95 v/v) y 0,38 ml de MeCN. La disolución se evaporó bajo una corriente de helio a 80°C y 35 vatios aplicando calentamiento con microondas, y después se secó mediante destilación azeotrópica utilizando MeCN (1 ml) a una temperatura de 80°C y una potencia de 35 vatios en la cavidad del microondas. El precursor para el radiomarcaje, **I-35** (0,0013 g, 0,0029 mmoles) se disolvió en DMF anhídrico (0,35 ml), esta disolución se añadió al complejo de [¹⁸F]F⁻/K₂CO₃/Kryptofix[®] 222 seco, y la reacción de sustitución nucleófila se llevó a cabo utilizando calentamiento con microondas a 140°C y 50 vatios durante 6 min. A continuación, la mezcla bruta se diluyó con tampón de NaOAc 0,05 M pH 5,5 (0,6 ml) y se inyectó en el sistema de HPLC que consiste en una columna XBridge™ semi-preparativa (C₁₈, 5 μ m, 4,6 mm x 150 mm; Waters) que se eluyó con una mezcla de tampón de NaOAc 0,05 M pH 5,5 y EtOH (73:27 v/v) a un caudal de 1 ml/min. La detección mediante UV del eluato de la HPLC se realizó a 254 nm. El producto radiomarcado [¹⁸F]B-23 se recogió después de aproximadamente 25 min. El pico recogido correspondiente a [¹⁸F]B-23 se diluyó entonces con disolución salina (Mini Plasco®, Braun, Melsungen, Alemania) para obtener una concentración final de EtOH < 10%, y la disolución se filtró de forma estéril a través de un filtro de membrana de 0,22 μ m (Millex®-GV, Millipore). La pureza del radiotrazador se analizó utilizando un sistema de HPLC que consiste en una columna XBridge™ (C₁₈, 5 μ m, 4,6 mm x 150 mm; Waters) eluida con una mezcla de tampón de NaOAc 0,05 M pH 5,5 y EtOH (65:35 v/v) a un caudal de 1 ml/min (R_t = 7,5 min). La detección mediante UV del eluato de HPLC se realizó a 254 nm. [¹⁸F]B-23 se sintetizó con un rendimiento radioquímico de 45% (con respecto a la radioactividad de partida [¹⁸F]F⁻, corregida con respecto al decaimiento, n=6). La pureza radioquímica, tal como se examinó utilizando el sistema de HPLC analítico descrito anteriormente, fue >99%, y se encontró que la radioactividad específica media es 215 GBq/ μ mol al final de la síntesis (EOS) (n=6).

Tabla 1

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo los métodos ejemplificados en la Parte Experimental (Ej. n°). Los compuestos ejemplificados y descritos en la parte experimental se marcaron con un asterisco *. Bu significa 1-butilo. El compuesto 151 se aisló como la base libre y también se convirtió en una sal de hidrocloreuro (compuesto **151a**). # significa compuesto de referencia.

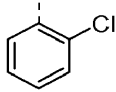
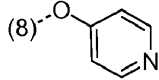
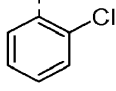
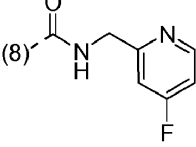
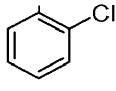
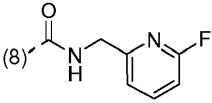
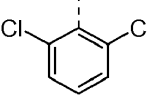
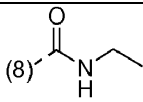
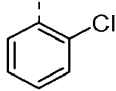
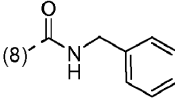
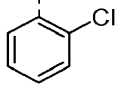
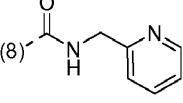
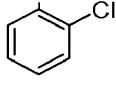
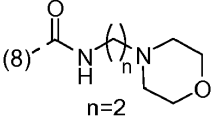
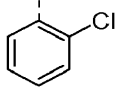
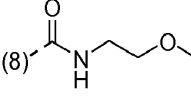
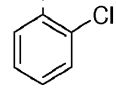
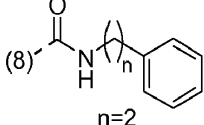
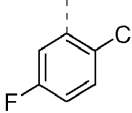
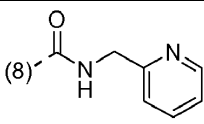
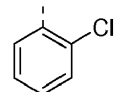
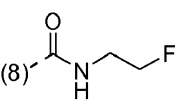
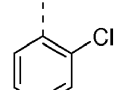
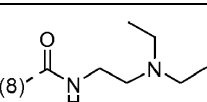


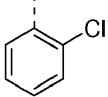
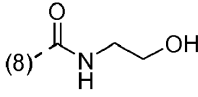
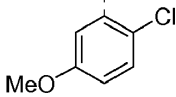
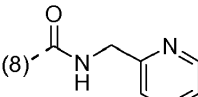
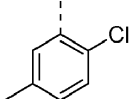
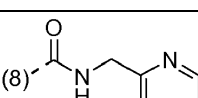
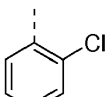
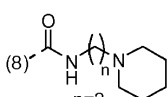
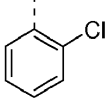
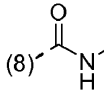
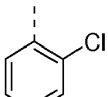
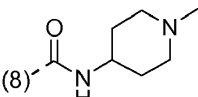
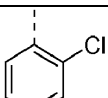
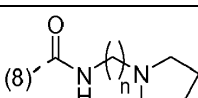
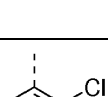
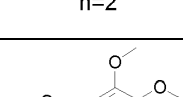
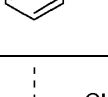
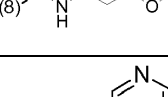

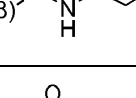

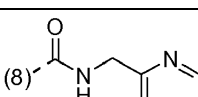
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal

B-1a[#]	E1*			
B-1b[#]	E1*			
B-2a[#]	E2*			
B-2b[#]	E2*			
B-3a[#]	E3*		(8)--Br	
B-3b[#]	E3*		(7)--Br	
B-4a[#]	E4*		(8)--OCF ₃	
B-4b[#]	E4*		(7)--OCF ₃	
B-5[#]	E5*		(8)--OMe	
B-6a[#]	E6*		(8)--Br	
B-6b[#]	E6*		(7)--Br	

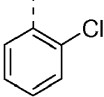
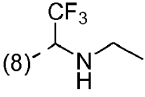

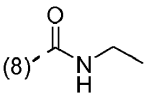
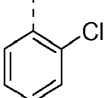
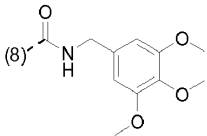
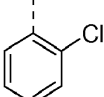
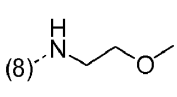

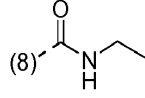
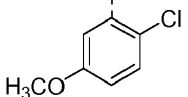
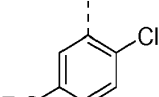
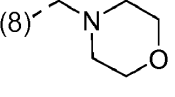
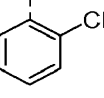
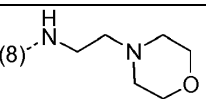
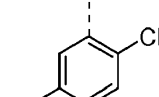
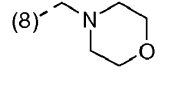
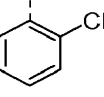
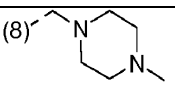
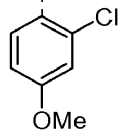
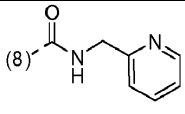
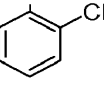
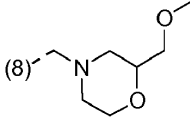
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-7[#]	E7*		(8)-Br	
B-8[#]	E8*			
B-9	E9*			
B-10	E10*			
B-11	E11*			
B-12[#]	E12*			
B-13[#]	E13*		(8)-OH	
B-14[#]	E14*			
B-15[#]	E15*			
B-16	E16*			
B-17^a	E17a*			.2HCl
[³H]B-17^a	[³ H]B-17a*			
B-17b	E17b*			.x C ₂ H ₂ O ₄

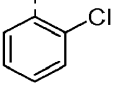
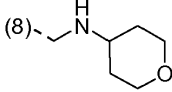

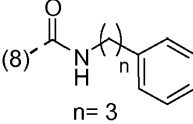
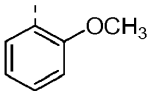
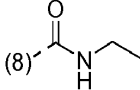
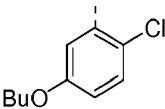
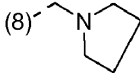
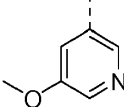
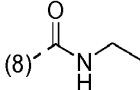
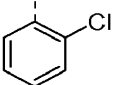
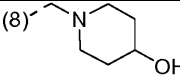
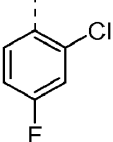
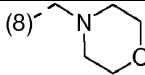

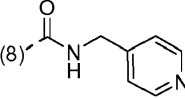
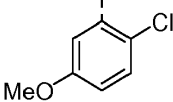
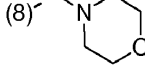
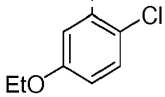
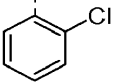
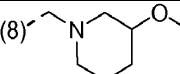
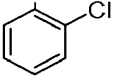

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-18	E18*			.HCl
B-19	E19*			
B-20	E20*			
B-21[#]	E21*			
B-22	E22*			
B-23	E23*			
[¹⁸F]B-23	[¹⁸ F]B -23*			
B-24[#]	E24*			
B-25[#]	E25*			
B-26	E26*			
B-27	E27*			
B-28	E28*			
B-29[#]	E29*			

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-30[#]	E30*			
B-31	E9			
B-32	E9			
B-33	E9			
B-34	E9			
B-35	E9			
B-36	E9			
B-37	E9			
B-38	E9			
B-39	E11			
B-40	E9			
B-41	E9			

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-42	E9			
B-43	E11			
B-44	E11			
B-45	E9			
B-46	E9			
B-47	E9			
B-48	E9			
B-49	E9			
B-50	E20			
B-51	E9			
B-52	E9			

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-53	E9			
B-54	E9			
B-55	E19			
B-56	E9			
B-57	E19			
B-58	E17b			. HCl
B-59	E19			
B-60	E16			
B-61	E19			
B-62	E19			
B-63	E19			

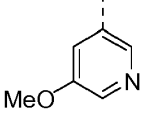
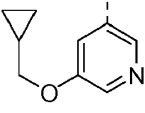
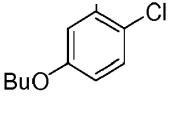

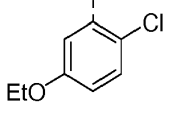
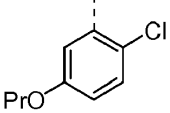
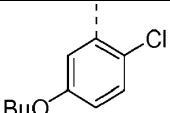
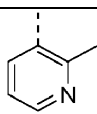
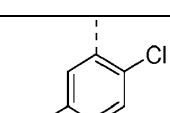
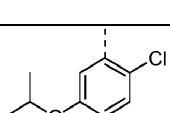
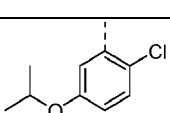
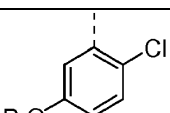
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-64	E22			
B-65	E9			
B-66	E9			
B-67	E16			
B-68	E9			
B-69[#]	E6		(8)-Br	
B-70	E17b			. HCl
B-71	E16			
B-72	E17b			. HCl
B-73	E19			
B-74	E11			
B-75	E17b			. 1,5 HCl

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-76	E20			
B-77	E9		 n=3	
B-78	E9			
B-79	E17b			. HCl
B-80	E9			
B-81	E19			
B-82	E19			
B-83	E9			
B-84	E17a			
B-85[#]	E6		(8)--Br	
B-86	E19			
B-87	E16			

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-88	E19			
B-89	E19			
B-90	E20			
B-91	E19			
B-92[#]	E6			
B-93	E19			
B-94	E19			
B-95[#]	E5			
B-96[#]	E3			
B-97	E19			
B-98[#]	E12			
B-99	E20			

Com. nº	Ej. nº	R ¹	R ²	Forma de sal
B-100[#]	E6		(8)--Br	
B-101	E20		(8)-	
B-102	E26		(8)-	
B-103	E20		(8)-	. HCl
B-104	E9		(8)-	
B-105	E19		(8)-	
B-106	E19		(8)-	
B-107	E19		(8)-	
B-108	E11		(8)-	
B-109	E9		(8)-	
B-110	E19		(8)-	
B-111	E20		(8)-	

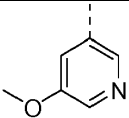
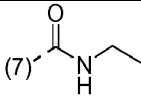
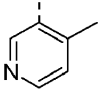
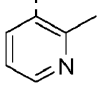
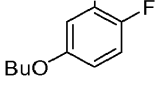
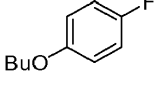
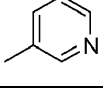
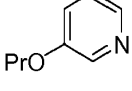
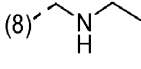

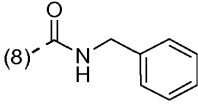
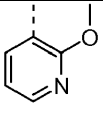
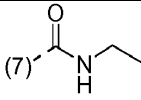

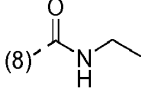
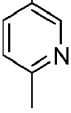
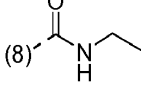
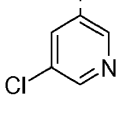
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-112	E17b			.0,4 HCl
B-113	E15			
B-114	E19			
B-115	E26			
B-116[#]	E15			
B-117	E26			
B-118	E19			
B-119	E17b			. HCl
B-120[#]	E5			
B-121[#]	E15			
B-122[#]	E8			
B-123	E9			

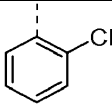
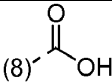
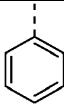
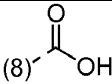
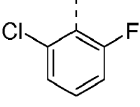
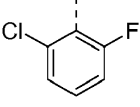
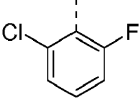
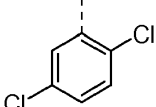
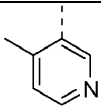
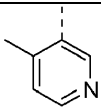
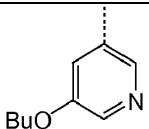
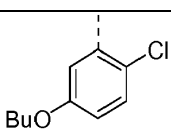
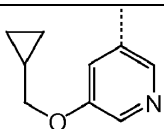
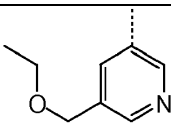
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-124[#]	E7		(8)--Br	
B-125[#]	E7		(8)--Br	
B-126	E20		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -Cyclopropyl	
B-127	E9		(8)-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	
B-128	E19		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -OH	
B-129	E19		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -OH	
B-130[#]	E15		(8)-O-CH ₂ -CH ₂ -C ₅ H ₄ N	
B-131[#]	E3		(8)--Br	
B-132	E19		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -F	
B-133	E20		(8)-CH ₂ -NH-C ₅ H ₄ N	.x HCl
B-134	E17b		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -F	.0,5 HCl
B-135	E19		(8)-CH ₂ -N ₂ H ₂ -F	

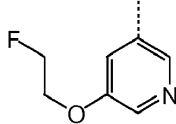
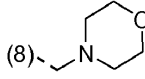
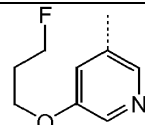
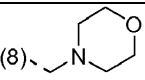
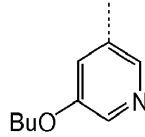
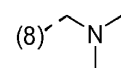
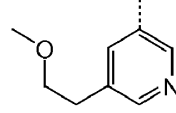
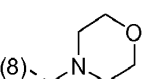
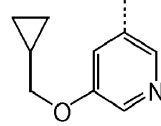
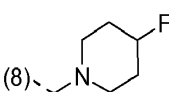
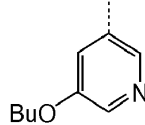
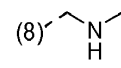
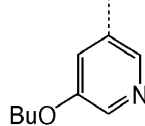
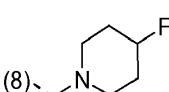
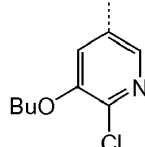
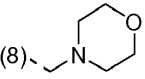
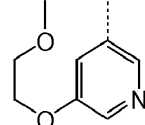
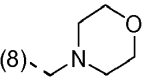
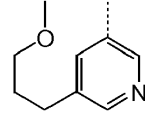
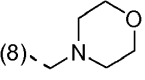
Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-136	E19			
B-137	E19			
B-138	E20			.x HCl
B-139[#]	E15			
B-140	E17b			. 0,4 HCl
B-141	E19			
B-142	E19			
B-143	E9			
B-144[#]	E24			
B-145	E17b			.2 HCl
B-146[#]	E15			
B-147	E16			
B-148	E20			. HCl

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-149	E20			
B-150	E20			. 1,4 HCl
B-151	E20			
B-151a	E20			. HCl
B-152	E20			
B-153	E20			. 0,6 HCl
B-154[#]	E7		(8)--Br	
B-155	E20			. 1,5 HCl
B-156	E20			. 1,2 HCl
B-157	E19			
B-158[#]	E8			
B-159[#]	E5		(8)--Br	

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-160	E20			. 1,4 HCl
B-161[#]	E15			. HCl
B-162[#]	E7		(8)--CF ₃	
B-163[#]	E4		(8)--CF ₃	
B-164[#]	E5		(8)--OMe	
B-165[#]	E4		(8)--OCF ₃	
B-166[#]	E3		(8)--Br	
B-167[#]	E4		(8)-CF ₃	
B-168[#]	E4		(8)--OCF ₃	
B-169	E9			
B-170	E17b			. 1,5 HCl
B-171[#]	E7		(8)--Br	

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-172	E9			
B-173[#]	E7		(8)--OCH ₃	
B-174[#]	E1		H	
B-175[#]	E3		(7)--Br	
B-176[#]	E5		(7)--CN	
B-177[#]	E5		H	
B-178	E20			. HCl
B-179	E9			
B-180	E9			
B-181	E9			
B-182	E9			
B-183[#]	E7		H	

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-184[#]	113*			
B-185[#]	114*			
B-186a[#]	120*		(8)-Br	
B-186b[#]	120*		(7)-Br	
B-187[#]	121*		(8)-CH=CH ₂	
B-188[#]	124*		(8)-Br	
B-189[#]	125*		(8)-Br	
B-190[#]	126*		(8)-CH=CH ₂	
B-191[#]	129*		(8)-CH=CH ₂	
B-192	E20		(8)-N(CH ₃) ₂	2HCl
B-193	E17b		(8)-N(CH ₂) ₂ O	HCl
B-194	E17a		(8)-N(CH ₂) ₂ O	HCl

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-195	E19			
B-196	E19			
B-197	E17b			2HCl
B-198	E17a			1,5HCl
B-199	E17b			1,5HCl
B-200	E20			1,7HCl
B-201	E17b			1,6HCl
B-202	E19			
B-203	E19			
B-204	E17a			HCl

Com. n°	Ej. n°	R ¹	R ²	Forma de sal
B-205	E17b			1,5HCl
B-206	E17b			1,6HCl
B-207	E20			1,8HCl
B-208	E17b			1,7HCl
B-209	E20			HCl
B-210	E20			1,7HCl
B-211	E20			HCl
B-212	E17b			HCl
B-213	E20			2,1HCl

PARTE ANALÍTICA

LCMS

- 5 Para la caracterización por LC-MS de los compuestos de la presente invención, se emplearon los siguientes métodos.

Procedimiento general A

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprendía una bomba (cuaternaria o binaria) con un desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se desvió al espectrómetro MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización o una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

La medición por UPLC (cromatografía de líquidos de ultraresolución) se llevó a cabo utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía un organizador de muestras, una bomba binaria con un desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se utilizó sin desviación al detector de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización dual ESCI (electronebulización combinada con una ionización química a presión atmosférica). Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C

La medición por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electronebulización. Los espectros de masas se adquirieron por barrido entre 100 y 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se empleó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un procesador de datos Micromass MassLynx-Openlynx de Waters.

Procedimiento general D

La medición por HPLC se llevó a cabo utilizando un módulo 1100 de Agilent que comprendía una bomba, un detector de haz de diodos (DAD) (Agilent 1200) (longitud de onda utilizada 254 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica más adelante en los métodos respectivos. El flujo procedente de la columna se desvió a un MSD de la serie G1956A de Agilent. El detector de MS se configuró con un API-ES (ionización por electronebulización a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron mediante un barrido de 105 a 1400. El voltaje de la aguja capilar fue de 3000 V para el modo de ionización positivo. El voltaje de fragmentación fue 70 V. La temperatura del gas desecante se mantuvo a 350°C con un caudal de 12 l/min.

Método 1

Además del procedimiento general A: La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min a 60°C. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (disolución de 0,5 g/l de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo), 2,5% de B (acetonitrilo) y 2,5% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, manteniendo estas condiciones hasta pasados 7,0 minutos y equilibrando hasta las condiciones iniciales a los 7,3 minutos hasta los 9,0 minutos. Volumen de inyección 2 μl . Los espectros de masas de alta resolución (detector TOF, tiempo de vuelo) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos con un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue 20 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo. La sustancia estándar empleada para la calibración interna del detector de masas fue leucina-encefalina.

Método 2

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (disolución de 0,5 g/l de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (acetonitrilo), a 40% de A y 60% de B en 4,4 minutos, hasta 5% de A y 95% de B en 5,6 minutos, manteniendo estas condiciones hasta pasados 5,8 minutos y equilibrando hasta las condiciones iniciales a los 6,0 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 3

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de

5 gradiente empleadas son: 95% de A (disolución de 0,5 g/l de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (acetonitrilo), a 40% de A y 60% de B en 2,8 minutos, hasta 5% de A y 95% de B en 3,6 minutos, manteniendo estas condiciones hasta pasados 3,8 minutos y equilibrando hasta las condiciones iniciales a los 4,0 minutos hasta los 5,0 minutos. Volumen de inyección 0,5 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 4

10 Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (acetonitrilo) a 40% de A y 60% de B en 3,8 minutos, hasta 5% de A y 95% de B en 4,6 minutos. Estas condiciones se mantuvieron hasta pasados 5,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 5

20 Además del procedimiento general C: La UPLC en fase inversa (cromatografía de líquidos de ultrarresolución) se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en 95/5 de H₂O/metanol; fase móvil B: metanol) para realizar un análisis con unas condiciones de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y se mantuvieron estas condiciones durante 0,2 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

25 Método 6

Además del procedimiento general C: La UPLC en fase inversa (cromatografía de líquidos de ultrarresolución) se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para aplicar unas condiciones de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y estas condiciones se mantuvieron durante 0,3 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 7

35 Además del procedimiento general D: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 YMC pack ODS-AQ (3 µm, 50 mm x 4,6 mm) con un caudal de 2,6 ml/min, a 35°C. Se aplicó un gradiente de elución de 95% (H₂O + 0,1% de HCOOH)/5% de CH₃CN a 5% (H₂O + 0,1% de HCOOH)/95% de CH₃CN en 4,8 min y se mantuvo durante 1,0 min; después hasta 95% (H₂O + 0,1% de HCOOH)/5% de CH₃CN en 0,2 min. El volumen de inyección fue 2 µl. Los intervalos de adquisición se fijaron a 190-400 nm para el detector de UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector de MS.

40 Método 8

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (disolución de 0,5 g/l de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1) hasta 100% de B en 5,0 minutos, manteniendo estas condiciones hasta 5,15 minutos y equilibrando hasta las condiciones iniciales a los 5,30 minutos hasta los 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

50 Método 9

El mismo gradiente que en el método 4; columna empleada: RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent.

Método 10

Además del procedimiento general C: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna C18 Xterra MS (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para aplicar unas condiciones de gradiente de 100% de A hasta 50 % de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100 % de B en 0,5 minutos, 100% de B durante 1 minuto, y se reequilibra con 100% de A durante 1,5 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 10 μl .

El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 11

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (disolución de 0,5 g/l de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), manteniendo 0,2 minutos, hasta 100% de B en 3,0 minutos, manteniendo hasta 3,15 minutos y equilibrando hasta las condiciones iniciales a 3,30 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 12

Además del procedimiento general B: La UPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 μm , 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C, sin desviación al detector de MS. Las condiciones de gradiente empleadas son: 95% de A (0,5 g/l de disolución de acetato de amonio + 5% de acetonitrilo) y 5% de B (acetonitrilo) hasta 40% de A y 60% de B en 1,2 minutos, hasta 5% de A y 95% de B en 1,8 minutos, se mantuvieron hasta 2,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD, cuadrupolo único) se adquirieron mediante un barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundos con un tiempo mínimo de lectura entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja del capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 25 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 13

Además del procedimiento general C: La UPLC en fase inversa (cromatografía de líquidos de ultrarresolución) se llevó a cabo en una columna C18 híbrida con puentes de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH_4AcO 10 mM en 95/5 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$; fase móvil B: CH_3CN) para realizar un análisis con unas condiciones de gradiente de 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y manteniendo durante 0,7 minutos. Se empleó un volumen de inyección de 0,75 ml. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Método 14

Además del procedimiento general D: La HPLC en fase inversa se llevó a cabo en una columna SB-C18 1pk (4,6 x 30 mm, 1,8 μm) con un caudal de 4,0 ml/min, a 65°C. Se aplicó un gradiente de elución de 88% de H_2O y 12% de CH_3CN hasta 88% de CH_3CN y 12% de H_2O en 1,10 min, y se mantuvo durante 0,50 minutos, después hasta 88% de $\text{H}_2\text{O}/12\%$ de CH_3CN en 0,2 min, y se mantuvo durante 0,40 minutos. El volumen de inyección fue 1 μl . El intervalo de adquisición de MS y el detector de UV se fijaron a 150-1200 m/z y 254 nm, respectivamente.

40 GCMS

Procedimiento general para el equipo GC/MSD de Agilent

La medición GC se realizó utilizando un cromatógrafo de gases de la serie 6890 (Agilent Technologies) que comprendía un inyector de la serie 7683 y un automuestreador, un horno de columna y una columna como se especifica más adelante en los métodos respectivos, acoplado a un detector selectivo de masas MSD 5973N (cuadrupolo único, Agilent Technologies). El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por impacto electrónico/fuente de ionización química (EI/CI). Los espectros de masas de baja resolución de EI se adquirieron mediante un barrido de 50 a 550 a una velocidad de 14,29 barridos/s. La temperatura de la fuente se mantuvo a 230°C. Se empleó helio como gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con el software Chemstation-Open Action.

Método 1

Además del procedimiento general: La GC se llevó a cabo en una columna J&W HP-5MS (20 m x 0,18 mm, 0,18 μm) de Agilent Technologies, con un caudal de 0,7 ml/min. Se aplicó un gradiente de temperatura: temperatura inicial de 50°C, se mantuvo durante 2,0 min, a continuación se aplicó un incremento de 50°C/min durante 5,0 min hasta alcanzar 300°C y se mantuvo durante 3,0 min en un análisis de 10 min. La temperatura de la entrada frontal fue

250°C. Se utilizó el modo de inyección con desviación, con un volumen de inyección de 0,2 µl y una proporción de 50/1 en el sistema GC/MS.

Puntos de fusión

- 5 Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están normalmente asociadas con este método analítico.

Instrumento FP62 de Mettler

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un instrumento FP62 de Mettler. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

- 10 Instrumento DSC823e de Mettler-Toledo

Para varios compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e de Mettler-Toledo (indicado con DSC en la tabla 2). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue 400°C.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

- 15 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Avance III de Bruker, un DPX-400 de Bruker o un AV-500 de Bruker con secuencias de pulso estándar, que operaban a 300 MHz, 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) campo abajo respecto al tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.

- 20 Tabla 2 Datos analíticos – R_t significa tiempo de retención (en minutos); [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto; método se refiere al método empleado para (LC)MS; desc significa descomposición.

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-1a	219,5	367	2,78	2
B-1b	222,8	367	2,91	2
B-2a	191,5	333	1,84	3
B-2b	171,4	333	1,93	3
B-3a	> 300 (desc)	373	2,06	3
B-3b	> 300 (desc)	373	2,16	3
B-4a	187,8 (DSC)	379	2,75	4
B-4b	n.d.	379	3,81	8
B-5	187,6	325	2,54	7
B-6a	154,7	445	3,68	4
B-6b	152,1 (DSC)	445	3,81	4
B-7	170,2	412	2,95	9
B-8	188,5	395	3,25	2
B-9	264,3	394	2,26	2
B-10	>300 (desc)	366	2,86	1
B-11	274,1 (DSC)	463	0,82	6
B-12	141,9 (DSC)	319	1,43	5
B-13	> 300	311	1,13	3
B-14	> 300 (desc)	321	2,01	3

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-15	159,5	416	2,22	4
B-16	n.d.	393	1,81	2
B-17a	249,9 (DSC)	433	0,92	13
B-17b	211,3	433	1,8	7
B-18	221,7 (DSC)	466	2,18	7
B-19	160,4	394	1,89	4
B-20	106,9	352	0,93	3
B-21	228,4	393	1,98	4
B-22	n.d.	462	251	4
B-23	159	412	1,98	4
B-24	n.d.	344	2,09	7
B-25	170,3 (DSC)	375	2,53	4
B-26	174,1	465	2,99	9
B-27	> 300	310	1,06	3
B-28	n.d.	366	1,35	3
B-29	240,6 (DSC)	291	1,14	2
B-30	n.d.	438	1,66	3
B-31	n.d.	447	1,92	2
B-32	> 300 (desc)	447	1,92	2
B-33	291,8 (DSC)	400	1,82	2
B-34	> 300 (desc)	428	3,75	1
B-35	255,1	429	1,78	2
B-36	> 300 (desc)	451	1,5	2
B-37	> 300 (desc)	396	1,58	2
B-38	> 300	442	2,68	2
B-39	268,3 (DSC)	447	0,77	6
B-40	232,1	384	1,54	2
B-41	201,4	437	1,23	2
B-42	259,1	382	1,12	2
B-43	240,5 (DSC)	459	0,77	6
B-44	250 (DSC)	443	1,04	10
B-45	184,5	449	1,35	2
B-46	284,9	352	1,32	2
B-47	> 300 (desc)	435	1,13	2

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-48	215,1	435	1,11	2
B-49	150,6	504	2,46	2
B-50	n.d.	401	1,68	4
B-51	> 300 (desc)	350	1,13	3
B-52	248,3	351	1,52	2
B-53	268,9	425	1,65	2
B-54	243,6	408	2,49	2
B-55	141,5	424	1,51	4
B-56	> 300 (desc)	395	1,37	2
B-57	70,1	394	1,33	4
B-58	247,6	452	1,88	7
B-59	n.d.	426	2,11	4
B-60	> 300 (desc)	415	1,57	3
B-61	179,5	410	2,46	4
B-62	> 300 (desc)	408	1,68	4
B-63	73	438	1,66	4
B-64	n.d.	420	257	4
B-65	326,1 (DSC)	332	1,41	2
B-66	286,4	518	2,31	2
B-67	> 300 (desc)	368	1,44	3
B-68	241,8 (DSC)	347	1,62	7
B-69	183,5	403	2,69	4
B-70	225,8	438	1,74	7
B-71	286	423	1,35	3
B-72	250,5	452	1,96	7
B-73	196	407	1,09	3
B-74	246,9	459	0,77	6
B-75	202,3 (DSC)	438	1,99	4
B-76	163,3	408	1,29	3
B-77	267,8	422	2,77	2
B-78	> 300 (desc)	362	1,52	2
B-79	134,7	450	2	7
B-80	313,8 (DSC)	363	1,82	7
B-81	192,6	408	1,21	3

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-82	176,7	412	2,02	4
B-83	287,2	395	1,32	3
B-84	159,5	424	1,57	7
B-85	194,4 (DSC)	417	3,01	4
B-86	n.d.	422	2,34	4
B-87	267,8 (DSC)	338	1,78	3
B-88	83,4	424	1,97	7
B-89	n.d.	440	2,36	4
B-90	185	422	0,99	3
B-91	136,3	391	1,29	4
B-92	238,2	431	3,36	4
B-93	149,6	422	2,19	4
B-94	n.d.	422	2,06	4
B-95	154,6 (DSC)	429	3,74	9
B-96	> 300	295	1,61	3
B-97	146,7	440	1,66	7
B-98	n.d.	367	3,12	2
B-99	n.d.	414	2,12	3
B-100	n.d.	431	3,25	4
B-101	103,8 (DSC)	424	2,01	7
B-102	189,1	437	1,67	7
B-103	245,2 (DSC)	445	1,68	7
B-104	167,3	408	2,4	2
B-105	202,7 (DSC)	480	2,65	9
B-106	n.d.	452	2,23	4
B-107	> 300 (desc)	352	1,35	3
B-108	276,5 (DSC)	463	0,83	6
B-109	247,9	347	1,62	7
B-110	165,4	422	1,72	4
B-111	115	410	1,85	7
B-112	256 (DSC)	410	1,81	7
B-113	> 300 (desc)	424	1,49	3
B-114	207,2 (DSC)	480	3	4
B-115	234,3	451	1,77	7

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-116	184,7	474	2,93	9
B-117	207,2	451	1,83	7
B-118	141,7	375	1,17	4
B-119	213,8	419	2,06	9
B-120	181,3 (DSC)	376	3,64	7
B-121	171,7	460	2,2	7
B-122	155	409	3,47	2
B-123	240 (DSC)	363	1,9	7
B-124	247,1	370	1,71	4
B-125	208,5 (DSC)	410	2,55	9
B-126	107,3	450	2,1	7
B-127	n.d.	333	0,84	2
B-128	167,8	452	1,59	7
B-129	193,4	466	1,25	7
B-130	118,5	488	2,7	7
B-131	258,8	354	1,57	4
B-132	138,6	482	3,84	9
B-133	n.d.	459	1,8	7
B-134	97,2	468	1,94	7
B-135	142,8	468	2,02	7
B-136	157,5 (DSC)	466	1,69	7
B-137	124,9	465	2,31	9
B-138	n.d.	459	1,87	7
B-139	189,4	416	2,31	4
B-140	181,2	454	1,82	7
B-141	144,2 (DSC)	410	1,73	7
B-142	127,8	396	1,62	7
B-143	309,6 (DSC)	333	0,84	2
B-144	185,7 (DSC)	363	3,11	7
B-145	265,4	451	1,77	7
B-146	221,3	474	2,4	7
B-147	292,8 (DSC)	407	0,92	3
B-148	235,3	410	1,79	7
B-149	118	438	2,1	7

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-150	228,8	391	1,71	9
B-151	117,4	396	1,67	7
B-151a	n.d.	396	1,66	7
B-152	105,5	450	2,1	7
B-153	249,3	405	2,01	9
B-154	249	355	2,37	7
B-155	261,5	417	2,43	9
B-156	254,9	417	2,17	9
B-157	135,5 (DSC)	435	1,27	4
B-158	241,1	423	3,76	2
B-159	142,9	423	2,98	9
B-160	229,3	479	2,68	9
B-161	170,2	452	1,94	9
B-162	224,1	344	2,49	7
B-163	> 300 (desc)	360	1,93	4
B-164	176,6	375	2,48	9
B-165	182,8	376	1,98	4
B-166	n.d.	409	1,34	5
B-167	207,3	344	1,75	4
B-168	197,6	360	2,91	1
B-169	130,3 (DSC)	347	1,59	7
B-170	220	465	2,19	9
B-171	246,7	374	2,20	9
B-172	192,3 (DSC)	363	1,82	7
B-173	210,8	306	1,92	7
B-174	235,1	276	1,03	4
B-175	n.d.	430	4,26	7
B-176	n.d.	376	3,71	7
B-177	240	276	1,9	7
B-178	258	377	1,35	9
B-179	> 300 (desc)	394	2,4	2
B-180	242,2 (DSC)	363	1,93	7
B-181	n.d.	333	1,02	2
B-182	301,9 (DSC)	347	1,64	7

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	p.f. (°C)	[MH ⁺]	Rt	Método de LCMS
B-183	248,3	296	2,14	7
B-184	n.d.	339	0,5	3
B-185	n.d.	305	0,36	3
B-186a	n.d.	391	2,58	4
B-186b	n-d.	391	2,70	4
B-187	n.d.	339	2,46	4
B-188	194,7	407	1,12	6
B-189	nd	nd	nd	
B-190	nd	nd	nd	
B-191	nd	360	1,28	14
B-192	203,5	410	1,97	7
B-193	227,2	431	1,54	7
B-194	237,5	419	1,32	7
B-195	nd	423	1,41	4
B-196	67,9	437	1,78	9
B-197	nd	391	1,7	7
B-198	nd	419	1,21	7
B-199	221,5	447	1,65	7
B-200	197,7	377	1,66	7
B-201	209,3	449	1,87	7
B-202	nd	467	1,28	12
B-203	nd	435	1,39	4
B-204	228,8	433	1,39	7
B-205	213,8	389	1,53	7
B-206	nd	417	1,78	7
B-207	278,3	415	1,65	7
B-208	235,1	415	1,57	7
B-209	268,7	403	1,66	7
B-210	279,9	403	1,59	7
B-211	244,9	389	1,49	7
B-212	244,5	377	1,29	7
B-213	nd	403	1,45	7

EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de PDE2, particularmente de PDE2A y en menor medida de PDE10, en particular de PDE10A, o de PDE2 y PDE10, en particular, de PDE2A y PDE10A. El comportamiento de los inhibidores de PDE2 o de los inhibidores de PDE2 y PDE10 representativos de acuerdo con la fórmula (I) se muestra a continuación en las Tablas 3-5.

5 Ensayo de PDE2A in vitro

La PDE2A recombinante humana (hPDE2A) se expresó en células Sf9 utilizando el constructo de baculovirus recombinante rPDE10A. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína hPDE2A se purificó mediante cromatografía de quelatos metálicos en Ni-sefarosa 6FF. Los compuestos evaluados se disolvieron y se diluyeron en 100% de DMSO hasta una concentración 100 veces superior a la concentración final en el ensayo. Las diluciones de los compuestos (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM, pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de la enzima hPDE2A en tampón de incubación y la reacción se inició añadiendo 10 µl de sustrato hasta una concentración final de 10 µM de cGMP y 0,01 µCi de ³H-cGMP. La reacción se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de incubar, la reacción se detuvo con 20 µl de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/mL de microesferas para ensayo SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de PDE suplementadas con ZnCl₂ 200 mM. Después de sedimentar las microesferas durante 30 minutos, la radioactividad se midió en un contador de centelleo TopCount de Perkin Elmer y los resultados se expresaron como cpm. Para los blancos, la enzima se omitió de la reacción y se reemplazó con tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante la adición de una concentración final de 1% de DMSO en vez de compuesto. Una curva con el mejor ajuste se obtiene aplicando el método de la suma de mínimos cuadrados a la representación gráfica del % del valor de control al que se le ha sustraído el blanco frente a la concentración de compuesto, y el valor de la concentración inhibitoria máxima media (CI₅₀) se deriva de esta curva.

Ensayo de PDE10A in vitro

La PDE10A recombinante de rata (rPDE10A2) se expresó en células Sf9 utilizando el constructo de baculovirus recombinante rPDE10A. Las células se recogieron después de 48 h de infección y la proteína rPDE10A se purificó mediante cromatografía de quelatos metálicos en Ni-sefarosa 6FF. Los compuestos evaluados se disolvieron y se diluyeron en 100% de DMSO hasta una concentración 100 veces superior a la concentración final en el ensayo. Las diluciones de los compuestos (0,4 µl) se añadieron en placas de 384 pocillos a 20 µl de tampón de incubación (Tris 50 mM, pH 7,8, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM). Se añadieron 10 µl de la enzima rPDE10A en tampón de incubación y la reacción se inició añadiendo 10 µl de sustrato hasta una concentración final de 60 nM de cAMP y 0,008 µCi de ³H-cAMP. La reacción se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de incubar, la reacción se detuvo con 20 µl de disolución de parada que consistía en 17,8 mg/ml de microesferas para ensayo SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de PDE. Después de sedimentar las microesferas durante 30 minutos, se midió la radioactividad en un contador de centelleo TopCount de Perkin Elmer y los resultados se expresaron como cpm. Para los blancos, la enzima se omitió de la reacción y se reemplazó con tampón de incubación. Los valores de control se obtuvieron mediante adición de una concentración final de 1% de DMSO en vez de compuesto. Una curva con el mejor ajuste se obtiene aplicando el método de la suma de mínimos cuadrados a la representación gráfica del % del valor de control al que se le ha sustraído el blanco frente a la concentración de compuesto, y el valor de la concentración inhibitoria máxima media (CI₅₀) se deriva de esta curva. Los resultados de este ensayo se muestran a continuación en la Tabla 3.

40 Tabla 3 Datos farmacológicos para compuestos de acuerdo con la invención.

pCI₅₀ corresponde al -log CI₅₀ expresado en mol/l.

n.t. significa no ensayado.

Comp. nº	pCI ₅₀ PDE2	pCI ₅₀ PDE10
B-1a	8,37	7,23
B-1b	7,29	6,35
B-2a	7,53	6,53
B-2b	6,55	5,57
B-3a	8,55	7,36
B-3b	7,22	6,72
B-4a	8,08	7,61

Comp. nº	pCI ₅₀ PDE2	pCI ₅₀ PDE10
B-4b	n,t,	n,t,
B-5	8,12	7,6
B-6a	8,15	5,72
B-6b	6,85	<5
B-7	7,73	5,47
B-8	7,69	6,42
B-9	8,78	7,38

ES 2 575 092 T3

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-10	9,54	7,67
B-11	8,79	7,47
B-12	7,67	6,57
B-13	8,7	7,34
B-14	8,15	7,43
B-15	8,06	7,79
B-16	8,28	7,57
B-17a	7,9	5,32
B-17b	8,13	5,39
B-18	8,11	5,79
B-19	8,64	7,47
B-20	7,69	6,8
B-21	8,19	7,38
B-22	8,11	7,05
B-23	8,86	7,86
B-24	7,4	6,28
B-25	8,41	7,81
B-26	7,76	5,9
B-27	8,63	7,53
B-28	8,64	7,88
B-29	7,35	6,42
B-30	8,24	7,61
B-31	9,69	8,09
B-32	9,6	8,18
B-33	9,55	7,91
B-34	9,43	7,92
B-35	9,38	8,08
B-36	9,34	7,95
B-37	9,2	7,69
B-38	9,14	7,6
B-39	9	7,62
B-40	8,99	7,73
B-41	8,87	7,35

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-42	8,82	7,53
B-43	8,79	7,36
B-44	8,75	7,45
B-45	8,71	7,13
B-46	8,71	7,7
B-47	8,69	6,84
B-48	8,68	7,21
B-49	8,63	7,11
B-50	8,63	7,96
B-51	8,6	6,81
B-52	8,56	7,13
B-53	8,51	7,43
B-54	8,46	7,03
B-55	8,46	7,97
B-56	8,4	7,35
B-57	8,33	7,74
B-58	8,32	5,73
B-59	8,31	7,63
B-60	8,3	8,18
B-61	8,26	7,7
B-62	8,26	7,71
B-63	8,25	8,03
B-64	8,24	7,52
B-65	8,23	6,6
B-66	8,23	7,43
B-67	8,21	7,81
B-68	8,21	6,75
B-69	8,21	7,11
B-70	8,21	6,58
B-71	8,2	7,72
B-72	8,19	6,49
B-73	8,17	7,17
B-74	8,16	6,89

ES 2 575 092 T3

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-75	8,16	7,2
B-76	8,15	7,34
B-77	8,13	7,11
B-78	8,12	7,03
B-79	8,09	5,72
B-80	8,07	6,13
B-81	8,02	7,43
B-82	8,02	7,07
B-83	8,01	6,99
B-84	7,98	6,98
B-85	7,97	6,91
B-86	7,96	7,42
B-87	7,95	7,57
B-88	7,94	5,67
B-89	7,93	7,3
B-90	7,92	7,3
B-91	7,92	6,57
B-92	7,92	6,33
B-93	7,89	7,41
B-94	7,89	7,19
B-95	7,88	5,76
B-96	7,85	6,7
B-97	7,85	7,11
B-98	7,84	6,72
B-99	7,83	7,3
B-100	7,83	5,91
B-101	7,75	5,26
B-102	7,74	6,79
B-103	7,73	6,75
B-104	7,72	6,69
B-105	7,72	5,84
B-106	7,71	7,05
B-107	7,7	6,97

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-108	7,69	7,44
B-109	7,69	6,07
B-110	7,69	7,35
B-111	7,68	5,75
B-112	7,66	5,83
B-113	7,64	7,48
B-114	7,61	6,98
B-115	7,61	5,95
B-116	7,61	6,29
B-117	7,6	6,04
B-118	7,59	6,93
B-119	7,52	5,21
B-120	7,57	5,45
B-121	7,47	6,84
B-122	7,56	6,48
B-123	7,56	6,38
B-124	7,56	6,45
B-125	7,56	5,51
B-126	7,55	5,61
B-127	7,54	5,74
B-128	7,54	6,64
B-129	7,54	6,05
B-130	7,54	6,01
B-131	7,53	6,88
B-132	7,53	5,75
B-133	7,52	5,91
B-134	7,52	5,96
B-135	7,52	6,23
B-136	7,5	5,9
B-137	7,48	6
B-138	7,47	6,15
B-139	7,46	7,2
B-140	7,46	6,55

ES 2 575 092 T3

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-141	7,45	5,8
B-142	7,44	6,5
B-143	7,42	5,87
B-144	8,35	7,5
B-145	7,39	6,62
B-146	7,39	5,99
B-147	7,35	7,06
B-148	7,34	5,07
B-149	7,35	5,38
B-150	7,31	<5
B-151	n,t,	n,t,
B-151a	7,36	6,04
B-152	7,3	5,41
B-153	7,28	<5
B-154	7,28	6,42
B-155	7,22	5,04
B-156	7,21	5,1
B-157	7,24	6,55
B-158	7,22	6,22
B-159	7,22	6,46
B-160	7,22	5,61
B-161	7,22	5,06
B-162	7,17	6,06
B-163	7,16	5,94
B-164	7,16	5,6
B-165	7,09	6,3
B-166	7,02	6,55
B-167	7,02	6,58
B-168	7,01	6,76
B-169	6,99	5,55
B-170	6,99	5,44
B-171	6,93	6,13
B-172	6,9	5,11

Comp. n°	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-173	6,87	6,01
B-174	6,86	n,t,
B-175	6,83	<5
B-176	6,8	<5
B-177	6,79	n,t,
B-178	6,71	<5
B-179	6,7	5,9
B-180	6,69	5,75
B-181	6,62	5,26
B-182	6,62	5,38
B-183	6,5	n,t,
B-184	n,t,	n,t,
B-185	n,t,	n,t,
B-186a	n,t,	n,t,
B-186b	n,t	n,t
B-187	n,t,	n,t,
B-188	n,t,	n,t,
B-189	n,t,	n,t,
B-190	n,t,	n,t,
B-191	n,t,	n,t,
B-192	7,74	5,04
B-193	7,65	5,44
B-194	7,53	5,11
B-195	7,37	5,45
B-196	7,19	5,06
B-197	7,13	5,03
B-198	7,05	5,23
B-199	7,05	5,41
B-200	7,04	<5
B-201	7,02	5,29
B-202	6,93	<5
B-203	6,91	5,11
B-204	6,88	5,09

Comp. nº	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-205	6,87	<5
B-206	6,87	<5
B-207	6,62	<5
B-208	6,56	<5
B-209	6,52	<5
B-210	6,48	5,84

Comp. nº	pCl ₅₀ PDE2	pCl ₅₀ PDE10
B-211	6,46	<5
B-212	6,45	5,21
B-213	6,43	<5

Efecto de los inhibidores de PDE

Estudios ex vivo en ratas

5 Al recibir los animales, se dividieron en grupos de 5 (210-240 g de peso corporal) y se alimentaron con alimento para roedores normal ad libitum.

10 Los compuestos y/o el disolvente se administraron por vía oral, subcutánea o IV. Dependiendo del diseño experimental, los animales se sacrificaron por irradiación de microondas (Muromachi, MMW-05) durante 1,5 s a 5 kW, ya sea 15, 30, 45, 60, 120 o 240 min después de administrar el fármaco/disolvente. Después de las microondas, las ratas se decapitaron y las cabezas se enfriaron inmediatamente con suero fisiológico helado. Se abrió el cráneo y se extrajo el cerebro, incluido el cerebelo, y se diseccionaron diferentes regiones intracraneales (cuerpo estriado, hipocampo, corteza y/o cerebelo) y se transfirieron a tubos de homogeneización pesados previamente (Collection Microtubes, nº de catálogo 19560, Qiagen) que contenían una bola de acero (microesferas de acero inoxidable de 5 mm, nº de catálogo 69989, Qiagen), y se conservaron en hielo seco. Se añadieron 10 vol (p/v) de HCl 0,1 N. El tejido se homogeneizó durante 3 min a 30Hz utilizando un Tissuelyser de Qiagen.

15 El homogenado se transfirió a un tubo Eppendorf (1,5 ml) y después de centrifugar durante 15 min a 1600 g en una centrifugadora Eppendorf enfriada previamente (4°C), el sobrenadante se recogió y se conservó a -80°C hasta el análisis.

Los niveles de GMP cíclico se determinaron en muestras diluidas 1/4 (cuerpo estriado, hipocampo, corteza) o 1/10 (cerebelo) utilizando el kit de EIA completo para cGMP de Enzo Life Sciences (nº de catálogo ADI-900-164).

20 Los niveles de AMP cíclico se determinaron en muestras diluidas 1/10 y 1/25 utilizando el kit LANCE Ultra para cAMP de Perkin Elmer (código TRF0263).

Los resultados se calcularon con GraphPadPrism. Los resultados de este ensayo se muestran a continuación en la tabla 4.

25 Los cAMP y cGMP se midieron en el cerebro de las ratas (hipocampo y cuerpo estriado) para establecer la interacción con la diana *in vivo* y el efecto farmacológico central de inhibición de PDE2. La inhibición de PDE2 provoca un aumento pronunciado de los niveles de cGMP en el cerebro. Se ha demostrado que la vía de señalización de NO/cGMP desempeña una función importante en el proceso que constituye la base del aprendizaje y la memoria, la plasticidad sináptica y neurogénesis, y en la regulación de la transmisión sináptica corticostriatal y el comportamiento motor. El aumento cuantificado de cGMP en el tejido tisular respalda una investigación más a fondo sobre el uso de los inhibidores de PDE2 en afecciones con alteraciones en la señalización de NO/cGMP, tales como el deterioro cognitivo en los trastornos psiquiátricos, la enfermedad de Alzheimer (Mennitti, F. S. et al. Nature Rev. Drug Discovery 2006, 5, 660-669; Baratti, C.M., Boccia, M.M. Behav. Pharmacol. 1999;10: 731-737; Prickaerts, J. et al. Neuroscience 2002; 113:349-359; Domek-Lopacińska KU. Strosznajder JB Mol Neurobiol. 2010; 41 (2-3): 129-37), la depresión mayor (Reiersen, G.W. et al. Current Neuropharmacology 2011; 9:715-727) y disfunciones motoras tales como la enfermedad de Parkinson y Huntington (West, A.R. y Tseng K.Y. Neuroscience, 2011;5:55-64; Kumar P. et al. Behav Pharmacol. mayo de 2010;21(3):217-30).

Tabla 4. Niveles de cAMP y cGMP medidos en el cerebro de ratas con los compuestos de acuerdo con la invención.

Compuesto dosificado (10 mg/kg s.c., -1h)	Hipocampo		Cuerpo estriado	
	cAMP (% de Control)	cGMP (% de Control)	cAMP (% de Control)	cGMP (% de Control)

B-17a	91±9	298±52**	101±21	240±70**
B-88	117±20	150±42	88±12	121±20
B-197	122±10	104±32	89±6	128±26
** p<0,005 prueba de la t de Student				

Inversión de la agitación inducida con apomorfina (APO) en ratas

5 Se otorgó una puntuación a la agitación inducida con apomorfina (1,0 mg/kg, i.v.) cada 5 min durante el transcurso de la primera hora después de la inyección de apomorfina. El sistema de puntuación fue: (3) pronunciada, (2) moderada, (1) ligera y (0) ausente. Criterios para la inhibición inducida por un fármaco de la agitación: menos de 6 puntuaciones de 3 (0,16% falsos positivos; n = 2966), menos de 6 puntuaciones ≥ 2 (0,0% de falsos positivos) o menos de 7 puntuaciones ≥ 1 (0,0% de falsos positivos). A los efectos de la presente, la puntuación de agitación acumulativa durante el periodo de observación completo de 60 min se utilizó como medida para describir el efecto máximo (Efecto máx.). Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 5.

10 Tabla 5. Inversión de la agitación inducida con apomorfina en ratas para los compuestos de la invención

LAD quiere decir dosis activa más baja, definida como la dosis más baja con la cual $\geq 67\%$ de los animales estudiados (cuando se estudian ≥ 3 animales) cumplen los criterios para la inhibición inducida por fármaco de la agitación; PO quiere decir vía oral; SC quiere decir vía subcutánea.

Comp. nº	PO			SC		
	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.
B-9	>2,5	22	2,5			
B-104				>2,5	21	2,5
B-54	>2,5	22	2,5			
B-77	>2,5	21	2,5			
B-1a	>2,5	22	2,5			
B-65	>10	21	10			
B-10	>2,5	21	2,5			
B-38	2,5	19	2,5			
B-34	>2,5	22	2,5			
B-52	10	19	10			
B-56	>10	21	10			
B-83				>10	29	2,5
B-12				10	19	10
B-45				>10	21	10
B-49	>10	24	10			
B-66	>10	21	10			
B-35	>10	22	10			
B-36				>10	21	10
B-48				>10	24	10
B-46	>10	21	10			

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	PO	SC				
	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.
B-32	>10	22	10			
B-40	>10	22	10			
B-78	>10	21	10			
B-53	>10	24	10			
B-47				>10	22	10
B-42	>10	22	10			
B-3b	>10	22	10			
B-3a	>10	22	10			
B-71				10	15	10
B-67	>10	21	10			
B-13	10	19	10			
B-113				10	8	10
B-16				>2,5	21	2,5
B-60	>10	21	10			
B-15				2,5	10	10
B-14	>10	21	10			
B-107				>10	20,5	10
B-44	>10	21	10			
B-108	>10	19	10			
B-11	>10	19	10			
B-43	10	19	10			
B-39	>10	21	10			
B-74	>10	21	10			
B-19				5	14	5
B-20				>10	21	10
B-96	>10	21	10			
B-51	>10	21	10			
B-68				>10	22	10
B-81				10	19	10
B-76				10	16	10
B-73				10	19	10
B-90				>10	25	10
B-50				>10	22	10

ES 2 575 092 T3

Comp. nº	PO	SC				
	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.
B-93				10	7	10
B-110				>10	21	10
B-94				>5	24	5
B-61				10	15	10
B-62				>10	21	10
B-57				>10	22	10
B-55				>10	22	10
B-59				10	15	10
B-63				10	19	10
B-75				2,5	15	10
B-82				2,5	9	10
B-23				0,63	1	40
B-21	>10	24	10			
B-89				>5	24	5
B-131	10	17	10			
B-118				10	17	10
B-114	>10	24	10			
B-168	10	16	10			
B-4a	>10	21	10			
B-167	10	19	10			
B-91				>10	21	10
B-25	10	19	10			
B-85	>10	21	10			
B-5	>10	21	10			
B-84	>10	21	10			
B-97				10	19	10
B-102				>10	21	10
B-140				>10	24	10
B-142				>10	22	10
B-128				>10	21	10
B-70				>10	24	10
B-145				>10	22	10
B-72				>10	23	10

Comp. nº	PO	SC				
	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.	LAD	Efecto max	Dosis al efecto máx.
B-121				>10	21	10
B-17a				>40	23	40
B-142				>10	22	10

PDE2 [¹⁸F]B-23: Datos preclínicos: biodistribución, análisis de radiometabolitos y línea base μ PET

Estudio de biodistribución

5 El estudio de la biodistribución se realizó en ratas Wistar macho (320-370 g de peso corporal) a los 2 min, 10 min y 30 min post-inyección (p.i.) (n=3/punto de tiempo). Se inyectó aproximadamente 1,1 MBq del trazador en las ratas a través de la vena de la cola con anestesia (2,5% de isoflurano en O₂ con un caudal de 1 l/min) y se sacrificaron mediante decapitación en los puntos de tiempo especificados anteriormente. Se extirparon los órganos principales y se extrajeron muestras de sangre en tubos tarados y se pesaron. La radioactividad en la sangre, los órganos y las demás partes del cuerpo se midió utilizando un contador de radioactividad gamma automático. Se calculó la distribución de la radioactividad en diferentes partes del cuerpo en puntos de tiempo diferentes p.i. del trazador y se expresó como un porcentaje de la dosis inyectada (% de DI) y como valores de captación estandarizados (SUV) para los órganos seleccionados. El % de DI se calcula como conteos por minuto (cpm) en un órgano/total de cpm recuperados. Los SUV se calculan como (radioactividad en cpm en un órgano/peso del órgano en g)/(total de conteos recuperados/peso corporal en g). Para calcular la radioactividad total en la sangre, se asumió que la masa sanguínea era 7% de la masa corporal.

10 Los resultados se presentan en las Tablas 6 y 7. La Tabla 6 muestra los valores del % de la dosis inyectada (% de DI) a los 2 min, 10 min y 30 min p.i. del radiotrazador. La captación total del trazador en el cerebro a los 2 min p.i. fue elevada (~1,2 %), con ~1,0% de la DI en el cerebro y ~0,1% en el cerebelo. A los 10 min p.i., el % de DI en el cerebro se redujo hasta 0,2%. A los 30 min p.i., este fue 0,1% de DI. A los 2 min p.i., aproximadamente 6,7% de la dosis inyectada estaba presente en la sangre y esta se redujo hasta 4,1% a los 30 min después de inyectar el trazador. El compuesto había sido eliminado principalmente por el sistema hepatobiliar, ya que en total había 49% de DI presente en el hígado y los intestinos a los 30 min después de inyectar el radiotrazador, y en menor medida por el sistema renal con 19% de DI en la orina y los riñones a los 30 min p.i. La Tabla 7 muestra la concentración de radiotrazador (valores SUV) para las regiones intracraneales estudiadas y la sangre a los 2 min, 10 min y 30 min p.i. En los tres puntos de tiempo estudiados, la concentración de radioactividad más elevada se observó en el cuerpo estriado y la concentración más baja en el cerebelo. La Tabla 8 muestra las relaciones a los 2 min respecto a los 10 min y las relaciones a los 2 min respecto a los 30 min de los valores SUV para regiones diferentes del cerebro y la sangre. Se observó una eliminación rápida en todas las regiones intracraneales estudiadas (relaciones > 1). La depuración más lenta se observó en el cuerpo estriado (relación a los 2 min respecto a los 30 min = 7,1), mientras que la corteza presentó la eliminación más rápida (relación a los 2 min respecto a los 30 min = 15,7). La depuración de la sangre fue lenta (relación a los 2 min respecto a los 30 min = 1,6).

Tabla 6. Biodistribución en ratas normales a 2, 10 y 30 min p.i.

Órgano	%ID ^a		
	2 min	10 min	30 min
Orina	0,25 ± 0,1	0,61 ± 0,5	10,80 ± 1,2
Riñones	4,68 ± 0,7	6,02 ± 1,2	6,69 ± 0,3
Hígado	30,79 ± 4,6	37,83 ± 3,3	29,30 ± 4,8
Bazo + Páncreas	1,57 ± 0,1	6,69 ± 0,0	1,57 ± 0,1
Pulmones	2,27 ± 1,2	1,57 ± 0,1	6,69 ± 0,0
Corazón	0,81 ± 0,0	6,69 ± 0,0	0,12 ± 0,0
Estómago	2,44 ± 0,3	2,77 ± 0,8	4,81 ± 0,3
Intestinos	9,51 ± 1,1	10,97 ± 1,5	19,75 ± 5,6

Cuerpo estriado	0,098 ± 0,010	0,031 ± 0,005	0,012 ± 0,001
Hipocampo	0,036 ± 0,002	0,006 ± 0,001	0,003 ± 0,001
Corteza	0,086 ± 0,017	0,016 ± 0,004	0,006 ± 0,003
Resto del cerebro	0,809 ± 0,130	0,159 ± 0,006	0,064 ± 0,024
Cerebro total	1,030 ± 0,130	0,212 ± 0,006	0,084 ± 0,026
Cerebelo	0,096 ± 0,022	0,020 ± 0,002	0,011 ± 0,005
Sangre	6,69 ± 0,4	6,69 ± 0,5	4,10 ± 0,6
Esqueleto	42,54 ± 4,8	37,39 ± 4,9	23,75 ± 1,9
Los datos se expresan como media ± SD; n = 3 por punto de tiempo; ^a Porcentaje de dosis inyectada calculada como cpm en órgano/ cpm total recuperado			

Tabla 7. Concentración de trazador en diferentes regiones del cerebro y sangre a 2, 10 y 30 min p.i.

Órgano	SUV*		
	2 min	10 min	30 min
Cuerpo estriado	4,36 ± 0,42	1,77 ± 0,08	0,61 ± 0,20
Hipocampo	1,87 ± 0,22	0,33 ± 0,04	0,14 ± 0,04
Corteza	2,36 ± 0,48	0,53 ± 0,02	0,15 ± 0,04
Resto del cerebro	2,63 ± 0,41	0,57 ± 0,02	0,22 ± 0,08
Cerebelo	1,22 ± 0,23	6,69 ± 0,02	0,12 ± 0,04
Sangre	0,96 ± 0,05	0,90 ± 0,08	0,59 ± 0,08
* Los datos se expresan como media ± SD; n = 3 por punto de tiempo; los valores de la captación estándar se calculan como (radioactividad en cpm en órgano/peso del órgano en g)/(recuentos totales recuperados/peso corporal en g)			

5 Tabla 8. Eliminación del trazador de diferentes regiones del cerebro y la sangre calculado como la relación de 2 min respecto a 10 min y la relación de 2 min respecto a 30 min de valores SUV

	2 min/10 min	2 min/30 min
Cuerpo estriado	2,5	7,1
Hipocampo	5,7	13,4
Corteza	4,5	15,7
Resto del cerebro	4,6	11,9
Cerebelo	4,5	10,2
Sangre	1,1	1,6

Análisis de radiometabolitos en el plasma y el cerebro

10 La estabilidad metabólica del trazador se estudió en ratas normales mediante la determinación de las cantidades relativas del trazador original y radiometabolitos en el plasma y el cerebro a los 2 min y 10 min p.i. del trazador. Después de la administración intravenosa (i.v.) de aproximadamente 37 MBq del trazador a través de la vena de la cola con anestesia (2,5% de isoflurano en O₂ con un caudal de 1 l/min), las ratas se sacrificaron mediante decapitación a

los 2 min p.i. (n=1), se recogió sangre en tubos que contenían heparina de litio (tubos LH PST de 4,5 ml; BD vacu-tainer, BD, Franklin Lakes, EE. UU.) y se conservó en hielo. Se diseccionó el cerebro y se lavó con suero fisiológico (se prefirió la decapitación debido a la dificultad de perfundir a la rata a 2 min p.i.). Para el punto de tiempo corres-pondiente a los 10 min, se inyectaron en las ratas (n=1) aproximadamente 37 MBq del trazador y se sacrificaron a los 10 min p.i. mediante la administración de una sobredosis de Nembutal (CEVA Santé Animale, 200 mg/kg por vía intraperitoneal). Las ratas se perfundieron mediante inyección de suero fisiológico en el ventrículo izquierdo hasta que palideció el hígado. Durante la perfusión, se recogió sangre y se conservó en hielo. Se aisló el cerebro.

Para el análisis de radiometabolitos en el cerebro, se separaron el cerebro y el cerebelo, y se homogeneizaron en 3 ml y 2 ml de acetonitrilo, respectivamente, durante aproximadamente 3 min. Se diluyó un volumen de 1 ml de este homogenado con un volumen igual de agua y se filtró 1 ml del sobrenadante a través de un filtro de 0,22 µm (Millipore, Bedford, EE. UU.). Se diluyeron aproximadamente 0,5 ml del filtrado con 0,1 ml de agua y se enriqueció con 10 µl de material de referencia auténtico (1 mg/ml) para la identificación. Se inyectó un volumen de 0,5 ml de los extractos de homogenado en un sistema de HPLC constituido por una columna analítica XBridge (C₁₈, 3,5 µm, 3 mm x 100 mm, Waters) eluida con una mezcla de acetato de sodio 0,05 M (pH 5,5) y CH₃CN (76:24 v/v) a un caudal de 0,8 ml/min. El eluato del HPLC se recogió como fracciones de 0,8 ml (recogida de fracciones por minuto) después de que pasara por un detector de UV (254 nm), y la radioactividad de las fracciones se midió con un contador de radio-actividad gamma automático. El pico correspondiente al trazador intacto se eluyó aproximadamente a los 10 min, y el o los radiometabolitos polares aproximadamente a los 5 min. En la Tabla 9 se presenta un resumen de los resul-tados del análisis de radiometabolitos en el cerebro de ratas. A los 2 min p.i., prácticamente toda la radioactividad recuperada en el cerebro y el cerebelo estaba presente como trazador intacto. A los 10 min p.i., la cantidad de ra-diometalito(s) polar(es) en el cerebro era más o menos similar a la de los 2 min p.i. Para el cerebelo, el % de tra-zador intacto se redujo al 82%. No se detectó ningún radiometabolito apolar en el cerebro.

Tabla 9. Porcentajes relativos de trazador intacto y radiometabolitos en cerebro y cerebelo de ratas perfundidas a 2 y 10 min p.i. del radiotrazador (n=1/punto de tiempo).

%	2 min p.i.		10 min p.i.	
	Cerebro	Cerebelo	Cerebro	Cerebelo
Metabolito(s) polar(es)	2	4	8	18
Trazador intacto	98	96	92	82

Para el análisis de radiometabolitos en el plasma, la sangre se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm para separar el plasma. Se aisló un volumen de aproximadamente 0,1 ml de una muestra de plasma y se enriqueció con aproxima-damente 10 µl de material de referencia no radioactivo auténtico (1 mg/ml) para la identificación. A continuación, el plasma se inyectó en un sistema de HPLC constituido por una columna Chromolith Performance (C₁₈, 3 mm x 100 mm, Merck) que se eluyó con mezclas de NaOAc 0,05 M de pH 5,5 (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). Se utilizó el siguiente método para el análisis: elución isocrática con 100% de A durante 4 min a un caudal de 0,5 ml/min; a continuación gradiente lineal de 90% de B hasta los 14 min con un caudal de 1 ml/min; y elución isocrática con una mezcla de 10% de A y 90% de B a un caudal de 1 ml/min hasta los 17 min. Después de pasar a través de un detector de UV en línea (254 nm) y sobre un detector de centelleo de NaI(Tl) de 3 pulgadas conectado a un anali-zador de un único canal (Gabi box, Raytest, Straubenhardt, Alemania), el eluato del HPLC se recogió por minuto con un colector de fracciones automático. La radioactividad en todas las fracciones se midió utilizando un contador de radioactividad gamma automático. El pico correspondiente al trazador intacto se eluyó a ~11 min. El o los radiome-tabolitos polares se eluyeron a 1-3 min. Los radiometabolitos ligeramente más polares (respecto a la polaridad del trazador intacto) se eluyeron justo antes que el trazador intacto. En la Tabla 10 se presenta un resumen de los resul-tados del análisis de radiometabolitos en el plasma. Se observó una metabolización más rápida en el plasma en comparación con el cerebro. A los 2 min p.i., aproximadamente el 70% de la radioactividad recuperada estaba pre-sente como trazador intacto. Se observaron dos radiometabolitos más polares (M1, M3), de los cuales uno (M3) eluía más cerca del trazador intacto. A los 10 min p.i., se observó la presencia de una gran cantidad de un tercer metabolito polar (M2, que también eluía cerca del compuesto original) que constituía aproximadamente el 60% de la radioactividad recuperada. A los 10 min p.i., solamente el ~ 20% de la radioactividad recuperada seguía estando presente como trazador intacto. No se detectó ningún radiometabolito apolar en el plasma.

Tabla 10. Porcentajes relativos de trazador intacto y radiometabolitos en plasma de ratas a 2 y 10 min p.i. del radio-trazador (n=1/punto de tiempo).

% en plasma	2 min	10 min
Metabolito polar M1	16	10
Metabolito polar M2	-	61

Polar Metabolito polar M3	14	12
Trazador intacto	70	18

Estudios del registro gráfico de imágenes por MicroPET

Los experimentos para el registro gráfico de imágenes se realizaron en un escáner Focus™ 220 microPET (Concorde Microsystems, Knoxville, TN, EE. UU.) utilizando ratas Wistar macho con un peso corporal comprendido entre 200 y 300 g. Durante todas las sesiones de escaneo, los animales se mantuvieron con anestesia gaseosa (2,5% de isoflurano en O₂ con un caudal de 1 l/min). Se adquirieron escaneos dinámicos de 60 min en el modo de lista. Después de la reconstrucción de las imágenes, se corrigieron de forma semiautomática con un patrón de [¹¹C]racloprida del cerebro de las ratas y se generaron volúmenes de interés (VOI) para diferentes estructuras intracraneales anatómicas (cuerpo estriado, corteza cerebral y cerebelo) a partir de los cuales se construyeron curvas de actividad-tiempo (TAC) para cada imagen individual con el software PMOD (PMOD Technologies Ltd.). Se realizó una normalización para el peso corporal del animal y la dosis inyectada. La concentración de radioactividad en las diferentes regiones intracraneales se expresó como SUV (valor de captación estándar) como una función del tiempo post-inyección del radiotrazador.

Se inyectaron aproximadamente 74 MBq de la formulación con actividad específica elevada del trazador en las ratas (n=4) a través de la vena de la cola con anestesia (2,5% de isoflurano en O₂ con un caudal de 1 l/min) y se escanearon respecto a la línea basal durante 60 min. Se observó una señal con actividad elevada en el cuerpo estriado solamente con radioactividad de fondo en el cerebelo. Después de inyectar el trazador, se observó una captación inicial elevada del radiotrazador en todas las regiones intracraneales estudiadas de acuerdo con los resultados de los estudios de biodistribución: la concentración más elevada a los 2 min p.i. se observó para el cuerpo estriado, seguido del hipocampo y la corteza, seguidos del cerebelo. Después de esta captación inicial elevada debida a la actividad global de la sangre, el trazador se eliminó de todas las regiones intracraneales estudiadas. La eliminación más rápida se observó para el cerebelo, la región intracraneal con expresión mínima de PDE2. La eliminación del hipocampo y la corteza fue similar, y más lenta en comparación con la depuración en el cerebelo. La depuración más lenta se observó en el cuerpo estriado.

Se calcularon las relaciones (cuerpo estriado-cerebelo)/cerebelo (relaciones S-C/C). Esta relación proporciona la diferencia relativa en la captación de trazador entre el cuerpo estriado y la "región de referencia", el cerebelo.

Las relaciones S-C/C máximas (media de 2,8, n=4) se obtuvieron a aproximadamente los 5 min p.i. y estas relaciones se mantuvieron alrededor de este valor hasta aproximadamente 15 min p.i., después de lo cual la relación comenzó a decrecer debido a la eliminación de la radioactividad del cuerpo estriado.

30 EJEMPLOS PROFÉTICOS DE COMPOSICIONES

La expresión "principio activo", tal como se utiliza en todos estos ejemplos, se refiere a un compuesto final de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas esteroquímicamente isoméricas.

A continuación se describen ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención:

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato dicálcico	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

35 En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

2. Suspensión

40 Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contenga 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% en peso de principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

4. Pomada

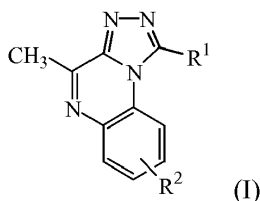
Principio activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

- 5 En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos empleados como ejemplo.

No se debe considerar que las variaciones razonables supongan apartarse del alcance de la invención. Será evidente que la invención descrita de este modo puede ser modificada de distintas maneras por los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

5 R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , trifluorometilo, alquil C_{1-6} -oxi, (cicloalquil C_{3-6})alquil C_{1-3} -oxi y trifluorometoxi;

R^2 es un radical de fórmula $-L^1-NR^3R^4$;

L^1 es un enlace covalente, CH_2 , $CH(CF_3)$ o $C(=O)$;

10 R^3 es hidrógeno o metilo;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperidinilo sustituido con metilo; cicloalquilo de C_{3-6} ; tetrahidropirranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquilo C_{1-3} -carbonilo; y piridinilo; o

15 NR^3R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, mono- y di(alquil C_{1-3})amino, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, donde

25 R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , y alquil C_{1-6} -oxi;

R^2 es un radical de fórmula $-L^1-NR^3R^4$;

L^1 es un enlace covalente, CH_2 , $CH(CF_3)$ o $C(=O)$;

R^3 es hidrógeno o metilo;

30 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquil C_{1-3})amino, fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperidinilo; tetrahidropirranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquil C_{1-3} -carbonilo; piridinilo; o

35 NR^3R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, donde

R^1 es fenilo o piridinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, y alquil C_{1-6} -oxi;

40 R^2 es un radical de fórmula $-L^1-NR^3R^4$;

L^1 es un enlace covalente, CH_2 o $C(=O)$;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, alcoxi de C₁₋₃, mono- y di(alquil C₁₋₃)amino, fenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, y piperidinilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; piridinilo; o

- 5 NR³R⁴ es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo y hidroxilo; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es

N-Bencil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

- 10 1-(2-Clorofenil)-N-etil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2,5-Diclorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina, o una sal de hidrocloreto de la misma, o una sal de oxalato de la misma;

- 15 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-[morfolin-4-il(³H₁)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;

1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

N-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil] etanamina;

- 20 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2,2,2-trifluoro-1-morfolin-4-iletal)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-(2-Cloro-6-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-[2-Cloro-6-(¹⁸F)fluorofenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;

- 25 N-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]propanamida;

1-(2-Clorofenil)-N-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-N-[(6-fluoropiridin-2-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2,6-Diclorofenil)-N-etil-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

N-Bencil-1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

- 30 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-morfolin-4-iletal)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-N-(2-metoxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-feniletal)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Cloro-5-fluorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

- 35 1-(2-Clorofenil)-N-(2-fluoroetil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-N-[2-(dietilamino)etil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Clorofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

1-(2-Cloro-5-metilfenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;

- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-piperidin-1-iletíl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N,4-dimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 5 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-{{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}piridin-3-amina;
- N-Etil-1-(2-fluorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 10 4-Metil-1-fenil-N-(2-feniletíl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- (4- {{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}morfolin-2-il)metanol;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1- {{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}pirrolidin-3-ol;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma;
- 15 1-(2-Clorofenil)-8-{{2-(fluorometil)morfolin-4-il}metil}-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-piridin-2-iletíl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-{{4-fluoropiperidin-1-il}metil}-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-{{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}piperidin-3-ol;
- 20 2-(4-{{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}morfolin-2-il)etanol;
- 1-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina;
- N-Etil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(3,4,5-trimetoxibencil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-N-(2-metoxietil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 25 N-Etil-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma;
- 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(2-morfolin-4-iletíl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma;
- 30 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-{{4-metilpiperazin-1-il}metil}[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-4-metoxifenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Clorofenil)-8- {{2-(metoximetil)morfolin-4-il}metil}-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma;
- 35 N-{{1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il}metil}tetrahidro-2H-piran-4-amina;
- 4-Metil-1-fenil-N-(3-fenilpropil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-Etil-1-(2-metoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreuro de la misma;

- N-Etil-1-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1- {[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil}piperidin-4-ol;
- 1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 4-Metil-1-fenil-N-(piridin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 5 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[(3-metoxipiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-N,N,4-trimetil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- 1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(2-fluoroetil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 10 trans-4-({[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil} amino)ciclohexanol;
- 1-(5-Metoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[3-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-5-metoxifenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 15 N-Bencil-1-[1-(2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metanamina;
- N-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil] etanamina;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- N-[[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piridin-3-amina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 20 N-Bencil-N,4-dimetil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-(2-metoxietil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-(2,4-Diclorofenil)-4-metil-N-(piridin-2-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 25 N-Etil-4-metil-1-(4-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- (1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-3-il)metanol;
- N-[[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]etanamina;
- 1-[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 30 1-(2-Clorofenil)-4-metil-8-(2-morfolin-4-iletoksi) [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Clorofenil)-8-[[2-fluoro-2-(trifluorometil)morfolin-4-il]metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-(4-metilpiperazin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 4-Metil-1-(2-metilpiridin-3-il)-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 35 4-Metil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-Etil-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]ciclobutanamina;

- N-Etil-4-metil-1-piridin-4-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-[[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-[[1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]piperidin-4-ol;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 5 N-([1-(2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)piridin-3-amina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 10 1-([1-(2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)piperidin-4-ol;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- N-([1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)piridin-3-amina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 15 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[[1-(2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- 1-[[1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina;
- N-Etil-4-metil-1-piridin-3-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 20 1-(2-Clorofenil)-4-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-amina;
- N-([1-(2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-([1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)propan-2-amina;
- 25 N-([1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-([1-(2-Cloro-5-etoxifenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)etanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-(ciclopropilmetil)metanamina;
- 30 N-([1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)propan-2-amina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- N-([1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)ciclobutanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 35 1-[[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-(ciclopropilmetil)metanamina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-[[1-(2-Clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil]-N,N-dimetilpiperidin-4-amina;
- 1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 1-(2-Cloro-5-propoxifenil)-4-metil-8-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;
- 40 N-Etil-4-metil-1-(2-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- 1-[2-Cloro-5-(1-metiletoxi)fenil]-4-metil-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocioruro de la misma;

- N-Etil-1-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- N-([4-Metil-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)etanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-Bencil-4-metil-1-fenil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- 5 N-Etil-1-(2-metoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-7-carboxamida;
- N-Etil-4-metil-1-piridin-2-il[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- N-Etil-4-metil-1-(6-metilpiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-carboxamida;
- 1-[5-(2-Fluoroetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 10 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-([1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)etanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 15 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil) [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 20 1-[1-(5-Butoxi-2-clorofenil)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 25 1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(pirrolidin-1-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-([1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)ciclobutanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 30 N-([1-[5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)propan-2-amina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- N-([4-Metil-1-(5-propoxipiridin-3-il)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)ciclobutanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N,N-dimetilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 35 N-([1-[5-(Etoximetil)piridin-3-il]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]metil)ciclobutanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[1-(5-Butoxipiridin-3-il)-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-8-il]-N-metilmetanamina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[5-(2-Metoxietoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;
- 40 1-(5-Butoxipiridin-3-il)-8-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]-4-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 1-[5-(2-Metoxietil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;
- 45 1-[5-(2-Metoxietil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma;

1-[5-(3-Fluoropropoxi)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

1-[5-(3-Metoxipropil)piridin-3-il]-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina o una sal de hidrocloreto de la misma; or

1-(5-Butoxi-6-cloropiridin-3-il)-4-metil-8-(morfolin-4-ilmetil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalina;

5 o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable thereof o un solvato del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.

10 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o composition farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado del grupo constituido por afecciones y trastornos psicóticos; trastornos de ansiedad; disfunciones motoras; drogadicción; trastornos del estado de ánimo; trastornos neurodegenerativos; trastornos o afecciones que comprenden como síntoma una deficiencia en la atención y/o cognición; dolor; trastorno de autismo; y trastornos metabólicos.

15 8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5, caracterizado por que se crea una mezcla íntima entre un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 combinado con un agente farmacéutico adicional para uso en el tratamiento o la prevención de una afección como se cita en la reivindicación 7.

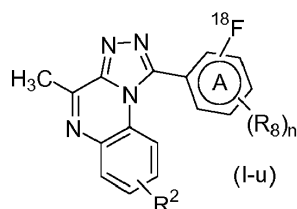
20 10. Un producto que comprende

(a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y

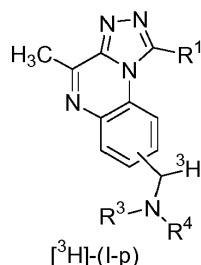
(b) un agente farmacéutico adicional,

como un preparado combinado para el uso simultáneo, independiente o secuencial en el tratamiento o la prevención de una afección como se cita en la reivindicación 7.

25 11. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I-u) o [³H]-(I-p)



donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R⁸ es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R² es como se define en la reivindicación 1; o



30 donde R¹, R³ y R⁴, son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

12. Una disolución estéril que comprende un compuesto de fórmula [³H]-(I-p) como se define en la reivindicación 11.

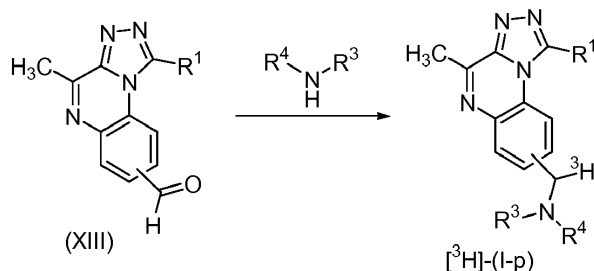
13. Un compuesto de fórmula [³H]-(I-p) como se define en la reivindicación 11 o una disolución estéril como se define en la reivindicación 12, para uso en el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped, in vitro o in vivo.

35

14. Un método para el registro gráfico de imágenes de un tejido, células o un huésped, que comprende poner en contacto con o administrar a un tejido, células o un huésped un compuesto de fórmula (I-u) como se define en la reivindicación 11, y registrar gráficamente imágenes del tejido, las células o el huésped con un sistema de registro de imágenes por tomografía de emisión de positrones.

5 15. Un procedimiento para la preparación de

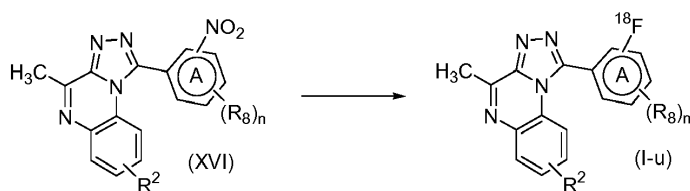
(a) un compuesto de fórmula $[^3\text{H}]$ -(I-p) como se define en la reivindicación 11



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una amina de fórmula NHR^3R^4 , donde R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, en una reacción de afinación reductora utilizando tritio en presencia de un catalizador; o de

10

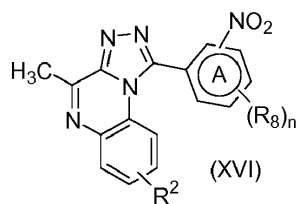
(b) un compuesto de fórmula (I-u) como se define en la reivindicación 11, donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R^8 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es como se define en la reivindicación 1



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con una fuente de $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ en un disolvente inerte bajo calentamiento.

15

16. Un compuesto que tiene la fórmula (XVI) o (XIII)



donde el anillo A es fenilo o piridinilo, R^8 es halo o trifluorometilo, n es 0 o 1 y R^2 es un radical de fórmula $-\text{L}^1-\text{NR}^3\text{R}^4$;

L^1 es un enlace covalente, CH_2 , $\text{CH}(\text{CF}_3)$ o $\text{C}(\text{=O})$;

20

R^3 es hidrógeno o metilo;

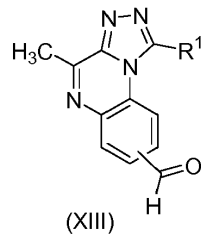
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo de C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi de C_{1-3} , mono- y di(alquilo C_{1-3})amino, cicloalquilo de C_{3-6} , fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, piridinilo, piridinilo sustituido con halo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, y piperidinilo sustituido con metilo; cicloalquilo de C_{3-6} ; tetrahidropiranilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; 4-hidroxiciclohexan-1-ilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; alquilo C_{1-3} -carbonilo; y piridinilo; o

25

NR^3R^4 es pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo C_{1-3} -oxi, mono- y di(alquilo C_{1-3})amino, hidroxilo-alquilo de C_{1-3} , halo-alquilo de C_{1-3} , y metoxi-alquilo de C_{1-3} ; o 4-metilpiperazin-1-ilo;

30

o



donde R¹ es como se define en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.