

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 735**

51 Int. Cl.:

C07D 253/08 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015 E 15816275 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3221298**

54 Título: **Derivados de 4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3,-benzotriazina como moduladores de GPR139**

30 Prioridad:

20.11.2014 US 201462082539 P

25.06.2015 US 201562184729 P

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

11.12.2019

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**HITCHCOCK, STEPHEN;
LAM, BETTY;
MONENSCHEN, HOLGER y
REICHARD, HOLLY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 734 735 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 4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3,-benzotriazina como moduladores de GPR139

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la química médica, farmacología y medicina.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

GPR139 es un receptor acoplado a una proteína G huérfano. GPR139 podrá estar acoplado con la señalización con Gs, Gq y Gi y parece ser constitutivamente activa cuando se expresa de manera recombinante en células de mamífero. GPR139 se expresa abundantemente en el SNC (sistema nervioso central) y en menor grado en el páncreas y pituitaria y con niveles bajos en otros tejidos periféricos.

10 GPR139 está sumamente conservado en diferentes especies. Por ejemplo, las secuencias proteicas de GPR139 en seres humanos, ratones y ratas comparten más de un 94% de identidad en el nivel de los aminoácidos. La expresión predominante en el cerebro y el alto grado de homología secuencial entre diferentes especies sugiere que GPR139 tiene una función importante en la fisiología.

15 Los autores han descubierto que GPR139 tiene su expresión más fuerte en el núcleo habenular medial de ratones. La habénula recibe estímulos de los núcleos basales y el sistema límbico y envía señales a las estructuras mesencefálicas y prosencefálicas que contienen neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas. Los núcleos habenulares participan en el procesamiento del dolor, comportamiento reproductivo, nutrición, ciclos de sueño-vigilia, respuestas de estrés y aprendizaje.

20 En particular, varios hallazgos sugieren que la habénula ejerce una función en la esquizofrenia. Calcificaciones grandes en la habénula y en la glándula pineal son más comunes en personas que padecen esquizofrenia que en los controles normales. Además, un estudio de IRMf ha mostrado una activación alterada de la habénula en pacientes con esquizofrenia. Asimismo, tras un error en una tarea de emparejamiento de muestras difícil, la habénula se activó en los pacientes de control pero no en los pacientes con esquizofrenia. El tratamiento crónico con cocaína o anfetaminas está dañando las vías de salida de la habénula en ratas, lo que da como resultado un estado de tipo esquizofrénico.

25 Por lo tanto, los moduladores de GPR139 se espera que sean útiles para tratar la esquizofrenia y otros trastornos del SNC tales como la depresión.

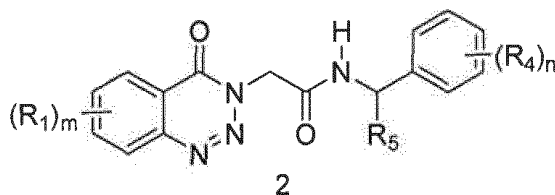
30 Se necesita un tratamiento para tales afecciones y otras descritas en la presente con compuestos que sean agonistas de GPR139. La presente invención proporciona agonistas de GPR139 y agonistas de GPR139 para utilizar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones asociados con GPR139 en forma de compuestos de fórmula 1 y otras realizaciones descritas en la presente. En el documento WO 2014/152917 se describen ciertos activadores de GPR139. Se describen ciertos agonistas de GPR139 en *J. Chem. Inf. Model.* 2014, 54, 1553–1557 y *Med. Chem. Lett.* 2011, 2, 303–306. Ciertos compuestos de fórmula 1 están comercializados pero no tienen una utilidad conocida en el SNC.

35 El documento US3794726 describe la 1,2,3-benzotriazin-(3H)-ona como un agente antiagresión y el documento US4959367 describe derivados de 4-oxo-1,2,3-benzotriazina como que tienen actividad agonista del receptor de 5-HT₃.

COMPENDIO DE LA INVENCION

40 Los compuestos de la invención son agonistas de GPR139 y pueden ser útiles para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

45 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

cada R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada R_4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y

5 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C_{1-4} , con la condición de que:

(a) si R_5 es hidrógeno, metilo, n-propilo, i-propilo o i-butilo, entonces m y n no son ambos 0;

(b) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es cloro, metoxi, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-metilo, 4-fluoro, 2-difluorometoxi, 3-difluorometoxi, 2-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi o 2-(i-butoxi);

10 (c) si R_5 es metilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es cloro, 2-fluoro, 4-fluoro, 2-bromo, 4-etilo, 2-metilo, 4-(i-propilo), 4-(i-butilo) o 3-trifluorometilo;

(d) si R_5 es etilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-cloro, 4-cloro, 4-bromo, 4-metilo, 4-metoxi o 2-difluorometoxi;

(e) si R_5 es n-propilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-trifluorometilo;

(f) si R_5 es i-propilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 4-fluoro o 4-metoxi;

15 (g) si R_5 es i-butilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-trifluorometilo;

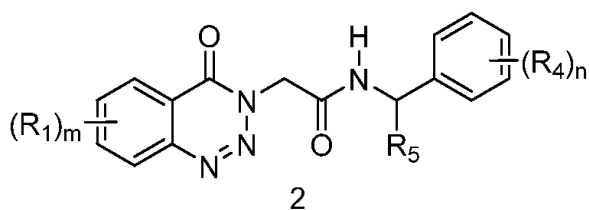
(h) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es 2,6-difluoro, 2,4-dicloro, 3,5-dimetoxi, 3,4-dimetoxi, 4-metoxi-3-difluorometoxi, 4-fluoro-2-trifluorometilo o 5-bromo-2-difluorometoxi e

(i) si R_5 es metilo, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es 3,4-dimetilo, 3,4-dicloro, 2,4-dicloro, 3-fluoro-4-metoxi, 3-bromo-4-metoxi, 3-metoxi-4-isopropiloxi o 3-metoxi-4-isobutiloxi.

20

En las condiciones (b)-(i), cada R_4 está unido a un resto fenilo que tiene los átomos de carbono del anillo numerados de forma consecutiva del 1 al 6 alrededor del anillo, en cuyo anillo el átomo de carbono 1 está unido a un resto N-metilacetamida mostrado en la fórmula 2.

25 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

30 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

cada R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada R_4 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; y

35 R_5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C_{1-4} , siempre que el compuesto de fórmula 2 no es:

N-[[2-(2-metilpropoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

- N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[3-(difluorometioxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[5-bromo-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 5 N-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 4-oxo-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(3-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 10 N-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(4-metilfenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 15 N-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(2-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(3-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 20 N-(fenilmetil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3,4-dimetilfenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3,4-diclorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-((4-(1-metiletil)fenil)etil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(2-metilfenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 25 N-[1-(3-metoxi-4-isobutiloxifenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3-metoxi-4-isopropiloxifenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(4-etilfenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-[4-(2-metilpropil)fenil]etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 30 N-[1-(2,4-diclorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(4-fluorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(2-fluorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 35 N-[1-(2-bromofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(4-clorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;
 N-[1-(3-clorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(2-clorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-(1-feniletil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(2-difluorometoxifenil)propil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(3-clorofenil)propil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

5 N-[1-(4-clorofenil)propil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(4-metoxifenil)propil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(4-bromofenil)propil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-[3-(trifluorometil)fenil]butil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-(1-fenilbutil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

10 N-(2-metil-1-fenilpropil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[1-(4-metoxifenil)-2-metilpropil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

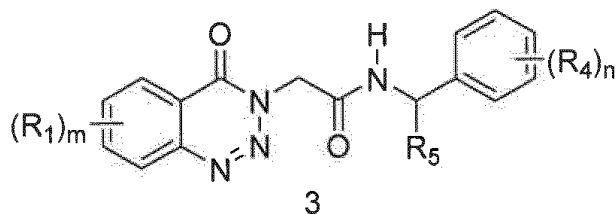
N-[3-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]butil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida;

N-[3-metil-1-fenilbutil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-acetamida o

15 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)propil)acetamida.

Los compuestos específicos mencionados en este párrafo, que se definen como que están fuera del ámbito de los compuestos de fórmula 2, están disponibles en el mercado, pero no se ha divulgado que tengan actividad en el sistema nervioso central.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula 3:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

25

cada R_1 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxil, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada R_4 se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxil, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

R_5 se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C_{1-4} ,

siempre que:

30

(a) si R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , entonces m y n no sean ambos 0; o

(b) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

(c) si R_5 es alquilo C_{1-4} , m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo o difluorometoxi;

35

(d) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es halo, alcoxi C_{1-4} o difluorometoxi; y

- (e) si R_5 es alquilo C_{1-4} , m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es halo, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, difluorometoxi o alcoxi C_{1-4} .

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que es (S)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto que es (S)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

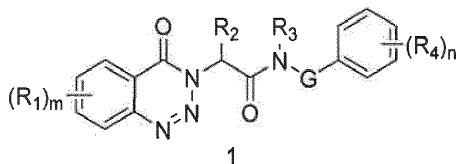
Un aspecto más de la invención proporciona un compuesto que es (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que es (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en los párrafos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Un aspecto más de la invención proporciona un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en los párrafos anteriores, para su uso como un medicamento.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula 1



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, en donde:

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

- 20 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

cada R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

- 25 cada R_4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

G es $-CHR_5-$ y

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C_{1-4} .

- 30 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en los párrafos anteriores, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno por estrés posttraumático, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos alimenticios, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de ansiedad, dolor y fibromialgia.

- 35 Un aspecto más de la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se definen en los párrafos anteriores y al menos otro agente farmacológicamente activo.

Un aspecto adicional de la invención proporciona procesos para elaborar agonistas de GPR139 e intermedios de estos.

- 40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "alquilo C_{1-4} " se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono.

La expresión "alcoxi C_{1-4} " se refiere a alquilo C_{1-4} enlazado a un átomo de oxígeno.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a cloro, fluoro, bromo y yodo.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de bases y ácidos orgánicos o bases y ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables e incluye las descritas en el *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977). Un ejemplo es la sal clorhidrato.

5 El término "amino" se refiere a $-NH_2$.

El término "agonista" se refiere tanto a agonistas totales como a agonistas parciales y otros agonistas.

10 La expresión "enantioméricamente puro de manera sustancial" se refiere a una pureza enantiomérica para un estereocentro dado superior a un 90%. Por lo tanto, la expresión "enantioméricamente puro de manera sustancial" se refiere a un ee (exceso enantiomérico) superior a un 80%. Para los compuestos que existen en la forma de estereoisómeros, dichos estereoisómeros pueden ser sustancialmente enantioméricamente puros o, preferentemente, pueden tener una pureza enantiomérica mayor del 97 % o, más preferentemente, pueden tener una pureza enantiomérica mayor del 99 % en el estereocentro.

15 El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención podrán existir como isómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluidos los isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros, en cualquier proporción, se contempla que estén comprendidos en el alcance de la presente invención.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención existen como tautómeros. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contempla que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

20 Los compuestos de la invención también incluyen todas las variaciones isotópicas, en las cuales se reemplaza al menos un átomo por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica observada más comúnmente en la naturaleza.

25 Las expresiones "los compuestos de la invención", "un compuesto de la invención" y similares incluyen la realización de fórmula 1, fórmula 2, fórmula 3, y otras realizaciones más particulares englobadas por la fórmula 1, 2 y 3 descritas en la presente, cada uno de los compuestos ejemplificados descritos en la presente y una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de estas realizaciones.

A continuación se proporcionan algunas realizaciones adicionales de compuestos de la invención:

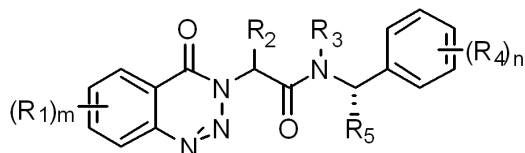
(1a) En los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento G es

$-CHR_5-$.

30 (1b) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y la realización (1a) donde R_5 es alquilo C_{1-4} .

(1c) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y la realización (1a) donde R_5 es metilo.

35 (1d) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1b) y (1c) donde el compuesto es enantioméricamente puro de manera sustancial y tiene la configuración estereoquímica representada por la fórmula 1A,



1A

(1e) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c) y (1d) donde R_2 es hidrógeno.

40 (1f) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1e) donde R_3 es hidrógeno.

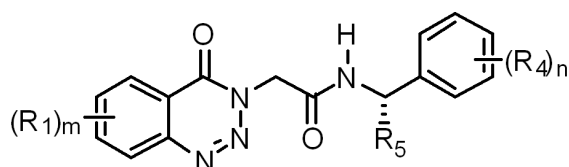
(1g) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1e) y (1f) donde m es 0.

- (1h) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 0.
- 5 (1i) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- (1j) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- 10 (1k) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, fluorometoxi y trifluorometoxi.
- (1l) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ es trifluorometoxi.
- 15 (1m) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2.
- (1n) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- 20 (1o) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- (1p) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- 25 (1q) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- (1r) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1.
- 30 (1s) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1 y R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- (1t) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1 y R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y trifluorometilo.
- 35 (1u) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1r), (1s) y (1t) donde n es 0.
- (1v) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1r), (1s) y (1t) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- 40 (1w) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1r), (1s) y (1t) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- (1x) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 2.
- 45 (1y) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 para su uso como un medicamento y la realización (1x) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
- (1z). Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y la realización (1x) donde n es 2.
- 50 (2a) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R₅ es alquilo C₁₋₄.

(2b) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R_5 se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo e isopropilo.

(2c) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R_5 es metilo.

5 (2d) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b) y (2c) donde el compuesto es enantioméricamente puro de manera sustancial y tiene la configuración estereoquímica representada por la fórmula 2A,



2A

(2e) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) donde m es 0.

10 (2f) Una realización se refiere a los compuestos de las realizaciones (2a), (2b), (2c), (2d) y (2e) donde n es 1 y R_4 es trifluorometoxi.

(2j) Una realización se refiere a los compuestos de las realizaciones (2a), (2b), (2c), (2d) y (2e) donde n es 2 y R_4 se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(2k) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) donde m es 1.

15 (2l) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) donde m es 2.

(2m) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 2 y realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) en donde m es 1 y R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi.

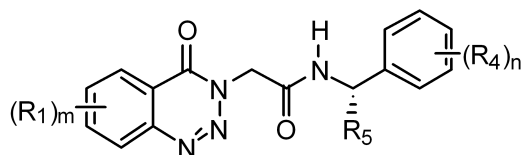
(2n) Una realización se refiere a compuestos de fórmula 2 y realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) en donde m es 1 y R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y trifluorometilo.

20 (3a) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 donde R_5 es alquilo C_{1-4} .

(3b) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 donde R_5 se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo e isopropilo.

(3c) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 donde R_5 es metilo.

25 (3d) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (3a), (3b) y (3c) donde el compuesto es enantioméricamente puro de manera sustancial y tiene la configuración estereoquímica representada por la fórmula 3A:



3A

(3e) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (3a), (3b), (3c) y (3d) donde m es 0.

30 (3f) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (3a), (3b), (3c), (3d) y (3e) donde R_5 es hidrógeno.

(3g) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 1 y R_4 se selecciona a partir del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino y fluorometoxi.

(3h) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, fluorometoxi y trifluorometoxi.

5 (3i) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄, fluorometoxi y trifluorometoxi.

(3j) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C₁₋₄ y trifluorometoxi.

(3k) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 3 y las realizaciones (3a), (3b), (3c), (3d) y (3e) donde m es 2.

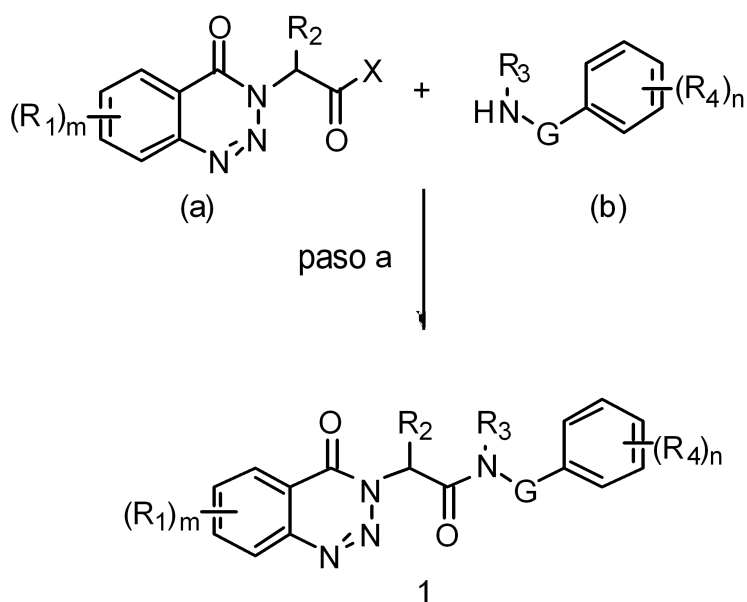
10 Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de las realizaciones anteriores, específicamente, la fórmula 1, fórmula 2, fórmula 3, realizaciones (1a)-(1z), realizaciones (2a)-(2n) y realizaciones (3a)-(3k).

Otra realización se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los compuestos ejemplificados.

15 Todos los compuestos de la invención se pueden preparar mediante varios procedimientos, algunos de los cuales se describen posteriormente. A menos que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son como se han definido previamente. Se sobreentiende que las fórmulas 2 y 3 están englobadas por la fórmula 1 y que los procedimientos generales posteriores para preparar los compuestos de fórmula 1 también se pueden aplicar para preparar compuestos de fórmulas 2 y 3. Los productos de cada paso se pueden recuperar mediante métodos convencionales que incluyen la extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, lavados y cristalización. Los procedimientos podrán requerir la protección de ciertos grupos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino o carboxi para minimizar reacciones no deseadas. La selección, uso y eliminación de grupos protectores es muy conocida y se considera práctica estándar, por ejemplo, T.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 1991). También es fácilmente apreciable que los estereoisómeros específicos se pueden preparar mediante una síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida enantioméricamente puros de manera sustancial o mediante la separación de isómeros por cromatografía, recristalización, con o sin auxiliares, u otros medios.

25

Esquema A



30 El Esquema A, paso a, representa una reacción de formación de una amida entre un compuesto de fórmula (a) apropiado con un compuesto de fórmula (b) apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula 1. Un compuesto de fórmula (a) apropiado es aquel en el cual R₁, R₂ y m son tal como se desean en el compuesto final de fórmula 1 o dan lugar a R₁ y R₂ tal como se desean en el producto final de fórmula 1 y X es hidroxilo o un grupo saliente tal como halo, específicamente cloro, o imidazolilo, un resto activante, un anhídrido mixto de otro ácido carboxílico tal como ácido fórmico, ácido acético o representa la otra parte de un anhídrido simétrico formado a partir de dos compuestos de fórmula (a). Un compuesto de fórmula (b) apropiado es aquel en el cual R₃, R₄, G y n son tal como se desean en el compuesto final de fórmula 1 o dan lugar a R₃ y R₄ tal como se desean en el producto final de fórmula 1. Los

35

compuestos de fórmula (a) y (b) se preparan fácilmente mediante procedimientos que son muy conocidos en la técnica y de manera análoga a los procedimientos proporcionados específicamente en la presente.

Por ejemplo, se pueden utilizar condiciones estándar para la formación de amidas, tales como aquellas que utilizan agentes de acoplamiento, incluidas aquellas utilizadas en acoplamientos peptídicos, tales como hexafluorofosfato 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU), diciclohexilcarbodiimida (DCC) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Si es necesario, o se desea, se podrá utilizar un aditivo tal como 4-(dimetilamino)piridina o 1-hidroxibenzotriazol para facilitar la reacción. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente utilizando una base, tal como *N*-metilmorfolina o trietilamina, en un gran número de disolventes adecuados tales como DCM, DMF, NMP, dimetilacetamida y THF. Tales reacciones de formación de amidas son muy conocidas y apreciadas en la técnica.

El experto en la técnica reconocerá que los compuestos del Esquema A se pueden elaborar de varias maneras para obtener los compuestos de fórmula 1. Tales reacciones incluyen, por ejemplo, la hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, amidaciones y sulfonaciones.

Asimismo, en un paso opcional que no se muestra, los compuestos de fórmula 1 que portan grupos ácidos o básicos se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable mediante métodos muy conocidos y apreciados en la técnica.

Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos y representan realizaciones específicas de la presente invención.

Para muchos compuestos de los siguientes ejemplos se obtuvieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón en un campo más bajo respecto al tetrametilsilano utilizando las abreviaturas convencionales para designar los picos principales, incluidas s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuatriplete), m (multiplete) y a (ancho). Se utilizan las siguientes abreviaturas para los disolventes comunes: CDCl₃ (cloroforno deuterado), DMSO-d₆ (sulfóxido de dimetilo deuterado) y CD₃OD (metanol deuterado o metanol-d₄). Se registraron los espectros de masas utilizando la ionización por electronebulización (ESI) o la ionización química a presión atmosférica.

Los siguientes ejemplos se llevaron a cabo en recipientes apropiados y normalmente se agitaron. Cuando se indique, los productos de las preparaciones y ejemplos se purificaron mediante HPLC activada por masas. Cuando se indique, los productos de las preparaciones y ejemplos se purificaron mediante los siguientes métodos: HPLC Método A: Bomba: Shimadzu LC-8A; UV/Vis: SPD-20A; Software: LCsolution. Se utilizó una columna Phenomenex Gemini® C18, 5 μ m, DI 30 x 100 mm y se eluyó con gradientes de ACN (que contenían un 0.035% de TFA) y agua (que contenía un 0.005% de TFA). A menos que se indique lo contrario se utilizó un gradiente de ACN desde un 10% hasta un 100%. Purificación por SFC: Se utilizó una columna Multigram II Berger SFC; ChiralPak AD-H (5 μ m, 21x150 mm) y se eluyó con gradientes de CO₂ líquido e isopropanol. Después del aislamiento por cromatografía, se eliminó el disolvente y se obtuvo el producto evaporando las fracciones que contenían el producto, por ejemplo, un evaporador rotatorio GeneVac™, un matraz evacuado o liofilización.

Tal y como se utilizan en la presente, los términos tienen sus abreviaturas de uso convencionales, a menos que se indique otra cosa, por ejemplo: temperatura ambiente (TA), metanol (MeOH), etanol (EtOH), isopropanol (IPA), acetonitrilo (MeCN o AcCN), tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo (EtOAc), diclorometano (DCM), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida (DMF), ácido clorhídrico (HCl), diisopropiletilamina (DIEA o DIPEA), hidroxibenzotriazol (HOBT), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbonato (EDC) y similares.

Preparación 1: Ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

A una suspensión de 6-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (1 g, 5.52 mmol) en agua (7.9 mL) se añadió una solución de ácido 2-aminoacético (0.456 g, 6.07 mmol) y trietilamina (0.84 mL, 6.07 mmol) en agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 h, a continuación se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron lentamente HCl concentrado (2.8 mL, 33.1 mmol) y nitrito de sodio (0.476 g, 6.90 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA a lo largo de 1 h, a continuación se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino (1.103 g, 90 %).

Preparación 2: Ácido 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (106 mg, 43%).

Preparación 3: Ácido 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 5-fluoro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (64 mg, 26%).

Preparación 4: Ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-metoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (74 mg, 30%).

Preparación 5: Ácido 2-(6-cloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-cloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (172 mg, 71%).

Preparación 6: Ácido 2-(7-cloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 7-cloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (204 mg, 84%).

Preparación 7: Ácido 2-(8-cloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-cloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (167 mg, 69%).

Preparación 8: Ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-metoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (98 mg, 40%).

15 Preparación 9: Ácido 2-(6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (91 mg, 37%).

Preparación 10: Ácido 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6,8-dicloro-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (180 mg, 76%).

Preparación 11: Ácido 2-(8-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (65 mg, 26%).

Preparación 12: Ácido 2-(7-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 7-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (81 mg, 33%).

Preparación 13: Ácido 2-(5-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 5-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (71 mg, 29%).

30 Preparación 14: Ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 7-metoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (236 mg, 78%).

Preparación 15: Ácido 2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

35 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-(trifluorometil)-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (153 mg, 65%).

Preparación 16: Ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 5-metoxi-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (42 mg, 14%).

Preparación 17: Ácido 2-(6,8-dimetil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

40 El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6,8-dimetil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (185 mg, 76%).

Preparación 18: Ácido 2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-fluoro-6-metil-1*H*-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona para obtener el compuesto del título como un sólido gris (486 mg, 80%).

Preparación 19: Ácido 2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-*d*]piridazin-6(7*H*)-il)acético

5 A una solución de cloruro de cobre (II) (13.49 g, 100 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (10 mL, 50.2 mmol) en EtOH:MeOH (252 mL, 20:1) se añadió 2-amino-4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo (10 g, 50.2 mmol) a TA. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 2 h. La mezcla resultante se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna flash eluyendo con hexanos en EtOAc (100:1-50:1) proporcionó 4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo (8 g, 87 %) como un aceite.

10 A una solución agitada de THF (200 mL) se añadió LiAlH₄ (7.42 g, 195 mmol) en porciones a 0 °C. A continuación, se añadió 4,5-dimetiltiofeno-3-carboxilato de etilo (12 g, 65.1 mmol) a la suspensión. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 16 h. Después de que la reacción finalizara, se añadió agua (8 mL) gota a gota a la mezcla, a continuación una solución de NaOH al 15% (8 mL) y más agua (24 mL). La filtración y posteriormente la purificación mediante cromatografía en columna flash eluyendo con hexanos en EtOAc (50:1-30:1) proporcionó (4,5-dimetiltiofen-3-il)metanol como un aceite (8.0 g, 86%).

A una solución de (4,5-dimetiltiofen-3-il)metanol (4 g, 25.3 mmol) en THF (60 mL) se añadió NBS (4.51 g, 25.3 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, a continuación se repartió entre K₂CO₃ (ac.) y EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener (2-bromo-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanol como un aceite, que se utilizó sin una purificación adicional (5.2 g, 93%).

20 A una solución de (2-bromo-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanol (6 g, 27.1 mmol) en MeOH (100 mL) se añadieron PdCl₂(dppf) (3.97 g, 5.43 mmol) y TEA (18.9 mL, 136 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de CO (50 psi) durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, que se purificó en una columna eluyendo con hexanos en EtOAc (10:1-5:1) para obtener 3-(hidroximetil)-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco (4 g, 74%).

25 A una solución de 3-(hidroximetil)-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (2.8 g, 13.98 mmol) en DCM (40 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (12.16 g, 140 mmol) a TA. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 40 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se filtró y se concentró para proporcionar 3-formil-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo como un sólido (1.6 g, 8.07 mmol, 58%) el cual se utilizó sin una purificación adicional.

30 A una solución de 3-formil-4,5-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (2.8 g, 14.12 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió hidrazina hidratada al 85% (1.6 mL, 28.2 mmol) a TA. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a 80 °C durante 4 h y a continuación se enfrió hasta TA. La filtración proporcionó 2,3-dimetiltieno[2,3-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona como un sólido blanco (1.2 g, 47%).

35 A una suspensión de 2,3-dimetiltieno[2,3-*d*]piridazin-7(6*H*)-ona (1.7 g, 9.43 mmol) y K₂CO₃ (2.61 g, 18.87 mmol) en MeCN (50 mL) se añadió 2-bromoacetato de etilo (1.0 mL, 9.43 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con hexanos en EtOAc (10:1-5:1) para proporcionar 2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-*d*]piridazin-6(7*H*)-il)acetato de etilo (1.5 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco.

40 A una solución de 2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-*d*]piridazin-6(7*H*)-il)acetato de etilo (1.5 g, 5.63 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió hidróxido de sodio ac. (7 mL) a TA. Se permitió que la mezcla se agitara a TA durante 2 h, a continuación se eliminó el disolvente, se diluyó el residuo con agua y se acidificó hasta pH=2-3 con HCl (4M). La filtración proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 g, 89%).

Preparación 20: (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina

45 Se añadió *n*-butillitio (6.17 mL, 9.87 mmol) gota a gota a -78 °C a una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (2.13 g, 8.22 mmol) en éter dietílico (16.5 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de añadir gota a gota *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (1.272 g, 12.34 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos a -78 °C, a continuación se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución se desactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un 10% de EtOAc en heptanos proporcionó 1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanona como un aceite transparente (1.118 g, 61%).

55 Se añadió 1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanona (500 mg, 2.251 mmol) a una solución de (S)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (227 mg, 1.876 mmol) y tetraetoxititanio (1007 mg, 3.75 mmol, 85%) en THF (3.8 mL) a TA. La solución se agitó a 75 °C durante 6 h y a continuación se enfrió hasta TA. A continuación se enfrió la solución hasta -60 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota a una suspensión de NaBH₄ (284 mg, 7.50 mmol) en THF (2 mL) a -60 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C en un baño de hielo, a continuación se añadió metanol (1 mL) gota a gota hasta que no se produjo más desprendimiento de gas. Se permitió que la solución se calentara hasta TA y se añadió a un

volumen igual de solución de NaCl saturada. El precipitado se separó filtrando a través de Celite™ y la masa retenida en el filtro se lavó con EtOAc. Se añadió una solución de NaCl saturada al filtrado y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro y a continuación se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un 40-80% de EtOAc en heptanos proporcionó (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como un aceite transparente (304 g, 50%).

A un matraz que contenía (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (350 mg, 1.069 mmol) se añadieron HCl (1.337 mL, 5.35 mmol, 4 M en dioxano) y metanol (2 mL). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal de HCl (245 mg, 88 %) como un sólido blanquecino.

Preparación 22: (S)-1-(2-Cloro-4-metoxifenil)propan-2-amina

A una solución de 1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-ona (4 g, 20.14 mmol) en THF (160 mL) se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (7.32 g, 60.4 mmol) y tetraetoxititanio (6.89 g, 30.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación en cromatografía en columna flash, eluyendo con éter de petróleo en EtOAc (de 10:1 a 2:1) proporcionó (R,Z)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida como un aceite amarillo (4.4 g, 72%).

A una solución de (S,Z)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.0 g, 3.31 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaBH₄ (0.188 g, 4.97 mmol) a -78 °C. Se permitió que la reacción se calentara hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. La purificación en cromatografía en columna flash, eluyendo con éter de petróleo en EtOAc (de 20:1 a 1:1) proporcionó (S)-N-((S)-1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida como un sólido blanco (560 mg, 56% de rendimiento).

A una solución de (S)-N-((S)-1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (470 mg, 1.547 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (3.1 mL, 12.37 mmol, 4 M) a 0 °C y se permitió que la mezcla se calentara hasta TA durante 30 min. Se recogió el sólido resultante por filtración para obtener el compuesto del título en forma de su sal de HCl (360 g, 99% de rendimiento) como un sólido blanco.

Preparación 23: (S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 2 utilizando ácido 2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acético y (S)-1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-amina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (26.7 mg, 76%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.01 (dt, *J*=14.4, 7.0 Hz, 1 H), 4.64 - 4.74 (m, 2 H), 6.86 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.96 - 7.00 (m, 1 H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.32 - 8.36 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 420.2, 422.1.

Preparación 24: (S)-N-(1-(2-cloro-4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida

A una solución a 0 °C de (S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida (200 mg, 0.476 mmol) en DCM (4.8 mL) se añadió BBr₃ (2.3 mL, 2.381 mmol, 1 M en DCM). Después de agitar durante 10 min, se retiró el baño de hielo y se siguió agitando a TA durante 1 h. Se añadió NaHCO₃ saturado (5 mL) a la mezcla de reacción y se siguió agitando durante 30 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación en cromatografía en columna flash eluyendo con un 70-100% de EtOAc en heptanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (20 mg, 10%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.52 (d, *J*=1.0 Hz, 3 H), 2.62 - 2.78 (m, 2 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 4.64 - 4.76 (m, 2 H), 6.67 (dd, *J*=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.57 - 8.59 (m, 1 H), 9.67 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 406.1. El compuesto del título se puede hacer reaccionar fácilmente con ³H₂O o reactivos similares para obtener (S)-N-(1-(2-cloro-4-[³H]₃metoxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida.

Preparación 25: clorhidrato de (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina

A una mezcla de 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (2 ml, 14,0 mmol) en DCM se le añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,55 g, 21,0 mmol) y sulfato de cobre (II) (3,35 g, 21,0 mmol). La solución se agitó a 75 °C durante 18 horas. Se añadieron agua, DCM y Celite™ a la mezcla. Después de agitación durante 10 min, la mezcla se filtró a través de Celite™ y la torta de filtro se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (5-10 % de EtOAc: heptanos) para dar (S,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)benzilideno)propan-2-sulfonamida en forma de un aceite incoloro (3,0 g, 73 %).

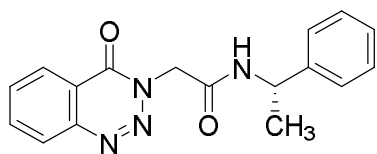
5 Se combinó (S,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)benziliden) propan-2-sulfinamida (1 g, 3,4 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de etilmagnesio (8,5 ml, 8,5 mmol) gota a gota. Después de agitación a -78 °C durante 1 hora, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se dejó calentar a 0 °C antes de extracción con EtOAc (3x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó (S)-2-metil-N-((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)propan-2-sulfinamida en forma de un sólido blanquecino (740 mg, 67 %).

A una solución de (S)-2-metil-N-((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)propan-2-sulfinamida (740 mg, 2,3 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0,572 ml, 2,3 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (580 mg, 99 %).

10 Preparación de 26: clorhidrato de (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina

El compuesto del título se preparó de un modo similar a la preparación 25 usando 4-(trifluorometil)benzaldehído para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (570 mg, 99 %).

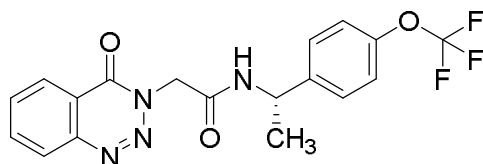
Ejemplo 1: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-feniletil)acetamida



15 A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (15 mg, 0.073 mmol), HOBT (16 mg, 0.102 mmol) y EDC (21 mg, 0.110 mmol) se añadió DMF (244 µL). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-feniletanamina (11 µL, 0.088 mmol) y DIPEA (64 µL, 0.366 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 h y a continuación se concentró a presión reducida. La purificación en cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un 0-70% de EtOAc en heptanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (3.8 mg, 17% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 4.91 - 4.99 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 4 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (td, *J*=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.80 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 309.9.

20

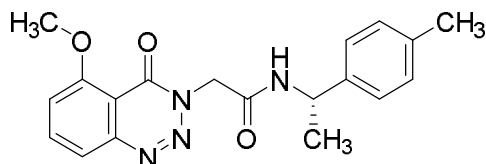
Ejemplo 2: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



25 A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (15 mg, 0.073 mmol), HOBT (15 mg, 0.095 mmol) y EDC (21 mg, 0.110 mmol) se añadió DMF (244 µL). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (18 µL, 0.088 mmol) y DIPEA (64, 0.366 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 h y a continuación se añadió agua (5 mL). El sólido se separó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 71% de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 4.98 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.93 - 7.98 (m, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 393.9.

30

Ejemplo 3: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida

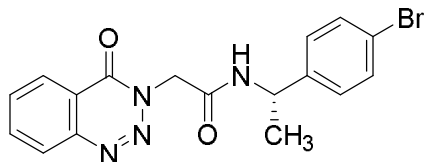


35 A un vial que contenía ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (20 mg, 0.085 mmol), HOBT (17 mg, 0.111 mmol) y EDC (24 mg, 0.128 mmol) se añadió DMF (283 µL). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (s)-1-(*p*-tolil)etanamina (15 µL, 0.102 mmol) y DIPEA (74 µL, 0.425 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 h y a continuación se añadió agua (10 mL). El sólido se separó por filtración y se lavó con agua para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 0.014 mmol, 16% de rendimiento).

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 4.96

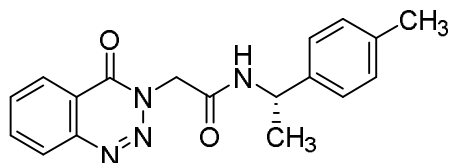
(d, $J=1.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H), 8.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354.0.

Ejemplo 4: (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



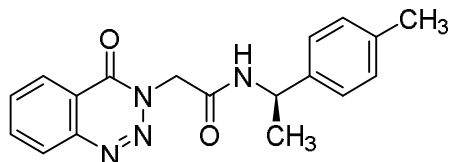
- 5 A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (20 mg, 0.097 mmol), HOBT (21 mg, 0.136 mmol) y EDC (28 mg, 0.146 mmol) se añadió DMF (325 μ L). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (s)-1-(4-bromofenil)etanamina (17 μ L, 0.117 mmol) y DIPEA (85 μ L, 0.487 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 18 h. La purificación mediante HPLC, Método A proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 33% de rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 386.8, 388.8.

Ejemplo 5: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



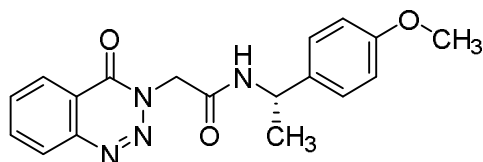
- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 88%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 5.01 - 5.11 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.95 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

Ejemplo 6: (R)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



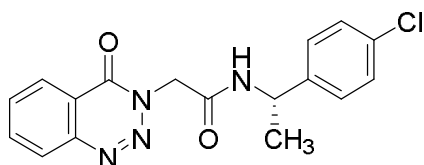
- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (R)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (39.3 mg, 83%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 5.01 - 5.11 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

Ejemplo 7: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



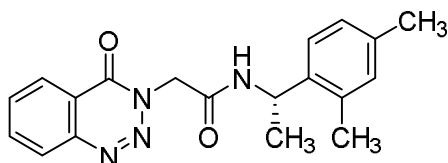
- 30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (14 mg, 58%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.01 - 5.10 (m, 2 H), 6.85 - 6.92 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.07 - 8.16 (m, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 339.0.

Ejemplo 8: (S)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



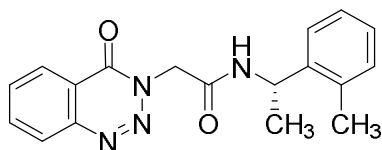
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-clorofenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 40%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 4.93 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 4 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.12 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 342.9, 345.0.

Ejemplo 9: (S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2,4-dimetilfenil)etanamina-HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.3 mg, 66%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.98 - 5.08 (m, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H), 8.20 - 8.27 (m, 2 H), 8.74 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 337.0.

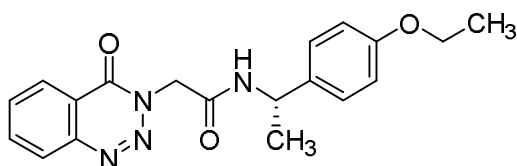
Ejemplo 10: (S)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)-N-(1-*o*-tolil)etil)acetamida



15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*o*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1 mg, 4%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (d, *J*=2.4 Hz, 2 H), 5.09 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.38 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 8.80 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 323.0.

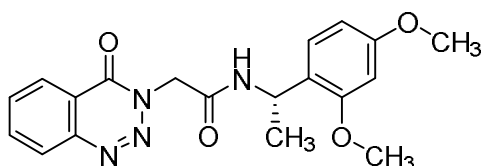
20

Ejemplo 11: (S)-N-(1-(4-etoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



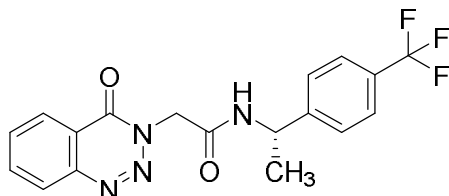
25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-etoxifenil)etanamina-HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (19.4 mg, 75%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 - 1.33 (m, 3 H), 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.96 - 4.04 (m, 2 H), 4.84 - 4.93 (m, 1 H), 5.01 - 5.10 (m, 2 H), 6.85 - 6.90 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

Ejemplo 12: (S)-N-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



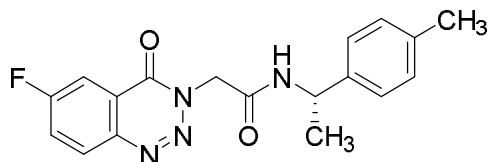
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2,4-dimetoxifenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.2 mg, 64%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.06 (s, 2 H), 5.14 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 6.49 - 6.53 (m, 2 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.95 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.11 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.62 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 390.9.

Ejemplo 13: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



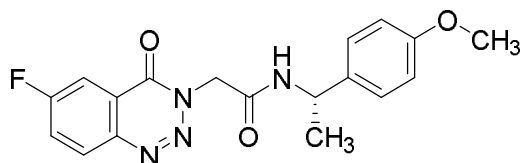
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (81 mg, 88%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 - 1.43 (m, 3 H), 5.01 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.95 (ddd, *J*=8.1, 7.1, 1.5 Hz, 1 H), 8.10 - 8.14 (m, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.91 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 399.3.

Ejemplo 14: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



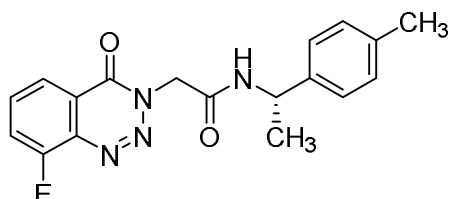
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.4 mg, 77%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.10 - 7.24 (m, 4 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.33 - 8.39 (m, 1 H), 8.73 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 341.0.

Ejemplo 15: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (18.6 mg, 58%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.33 - 8.39 (m, 1 H), 8.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 357.0.

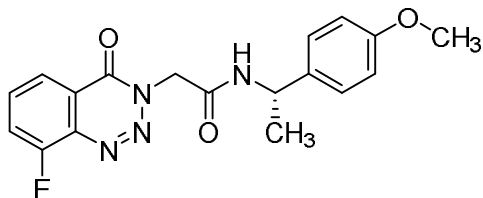
Ejemplo 16: (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (13.0 mg, 43%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.90

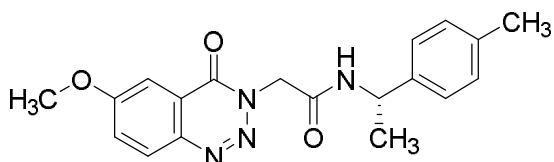
(quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.06 - 5.09 (m, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H), 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 8.04 - 8.09 (m, 1 H), 8.73 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 341.0.

Ejemplo 17: (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



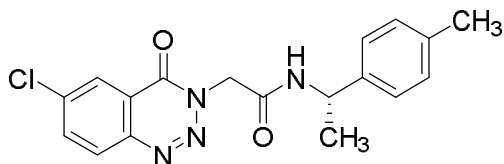
- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (22.4 mg, 70%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.92 - 8.03 (m, 2 H), 8.06 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 357.0.

- 10 Ejemplo 18: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



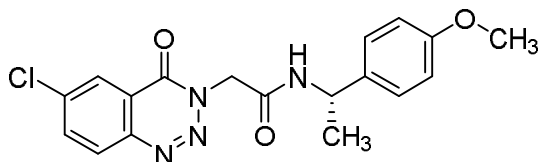
- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (18.1 mg, 60%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.3$ Hz, 1 H), 5.03 (d, $J=1.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 19: (S)-2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (15.6 mg, 52%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.25 - 2.28 (m, 3 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 8.13 - 8.18 (m, 1 H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 357.0, 358.9.

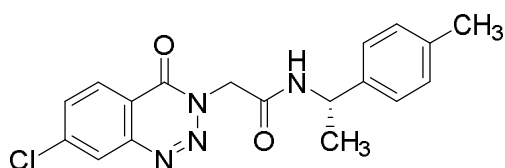
Ejemplo 20: (S)-2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (20.4 mg, 66%). 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.70 - 3.75 (m, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 8.13 - 8.18 (m, 1 H), 8.23 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 372.4, 374.9.

- 30

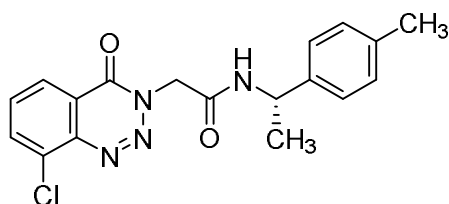
Ejemplo 21: (S)-2-(7-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



5

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15.3 mg, 51%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.98 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 357.0, 358.9.

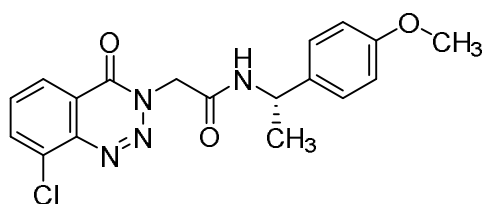
Ejemplo 22: (S)-2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida



10

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (18.6 mg, 63%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.26 - 2.29 (m, 3 H), 4.91 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.91 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.26 (m, 2 H), 8.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 357.0, 358.9.

Ejemplo 23: (S)-2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida

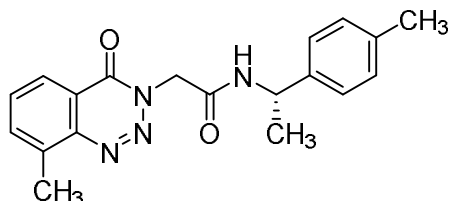


15

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (14.2 mg, 46%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.87 - 7.94 (m, 1 H), 8.22 (ddd, $J=18.4, 7.9, 1.5$ Hz, 2 H), 8.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 372.9, 374.9.

20

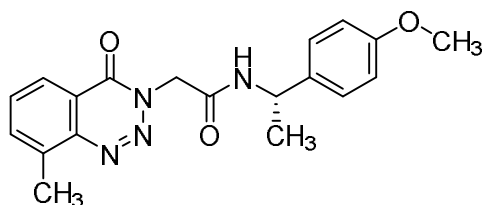
Ejemplo 24: (S)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida



25

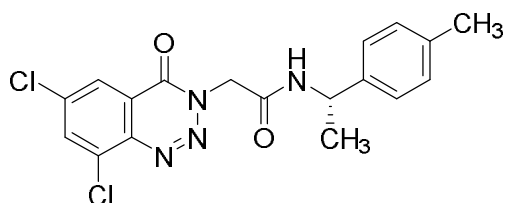
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (8.0 mg, 26%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 4.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J=1.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 1 H), 8.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.0.

Ejemplo 25: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



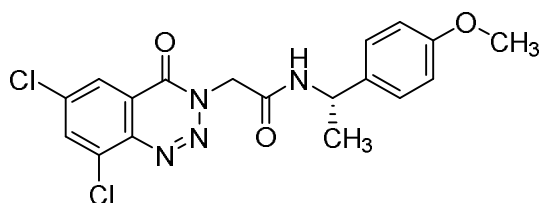
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metil-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 19%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=2.4 Hz, 2 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.94 (dt, *J*=7.1, 1.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

Ejemplo 26: (S)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



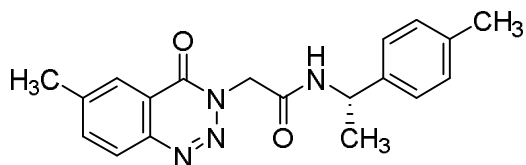
10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.1 mg, 42%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H), 8.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.44 - 8.47 (m, 1 H), 8.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 390.8, 392.9.

15 Ejemplo 27: (S)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



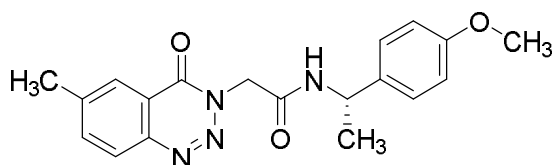
20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.2 mg, 55%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.86 - 4.93 (m, 1 H), 5.07 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 6.87 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 8.18 - 8.22 (m, 1 H), 8.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 406.8, 408.8.

Ejemplo 28: (S)-2-(6-metil-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



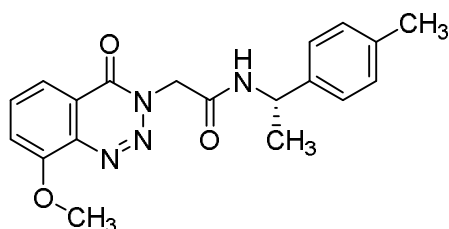
25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metil-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9.1 mg, 30%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.90 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=1.5 Hz, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.92 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 337.1.

Ejemplo 29: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(6-metil-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



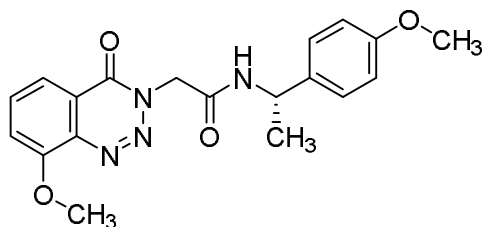
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (7.0 mg, 22%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.89 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J*=2.0 Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.93 (dd, *J*=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.12 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

Ejemplo 30: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



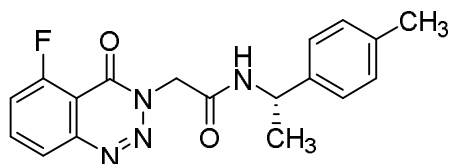
10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.3 mg, 41%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.26 - 2.28 (m, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 8.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

Ejemplo 31: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



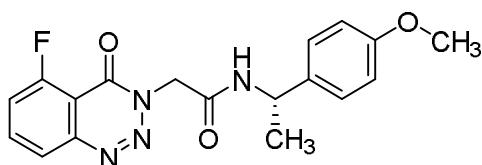
15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.8 mg, 38%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.72 - 3.74 (m, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.89 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 4.99 - 5.05 (m, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 8.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 369.0.

Ejemplo 32: (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



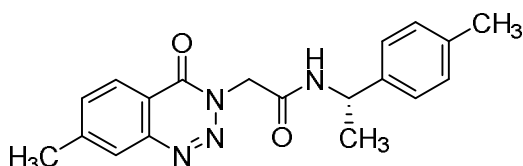
25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.3 mg, 37%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.24 - 2.29 (m, 4 H), 4.87 - 4.95 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 7.11 - 7.15 (m, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 8.03 - 8.14 (m, 2 H), 8.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 341.0.

Ejemplo 33: (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



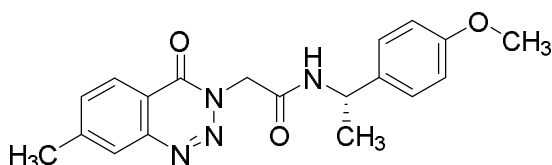
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (8.4 mg, 26%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.84 - 4.95 (m, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 6.86 - 6.92 (m, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 2 H), 7.71 - 7.79 (m, 1 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 8.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 356.9.

Ejemplo 34: (S)-2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



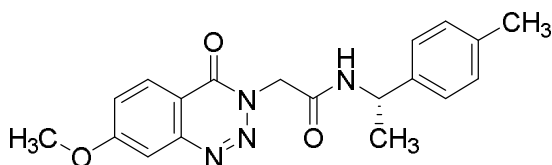
10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (28.2 mg, 92%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 4.90 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 2 H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 359.0.

Ejemplo 35: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



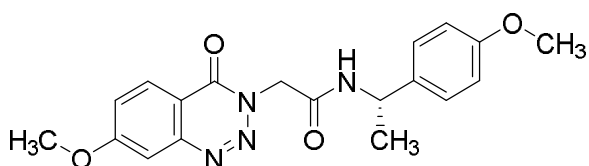
15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (24.1 mg, 75%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.00 - 0.00 (m, 1 H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.56 - 2.59 (m, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.89 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J*=2.0 Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.66 - 8.73 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

Ejemplo 36: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.3 mg, 78%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.89 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.72 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.0.

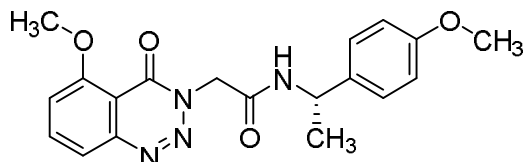
Ejemplo 37: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (20.6 mg, 66%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 3.71 - 3.74 (m, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.89 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.02 (d, *J*=1.5 Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 369.0.

5

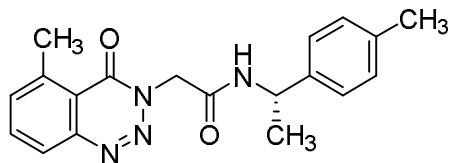
Ejemplo 38: (*S*)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4.2 mg, 13%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.70 - 3.74 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.83 - 4.92 (m, 1 H), 4.95 (d, *J*=2.0 Hz, 2 H), 6.85 - 6.91 (m, 2 H), 7.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 1 H), 7.96 - 8.04 (m, 1 H), 8.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 369.0.

10

Ejemplo 39: (*S*)-2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida

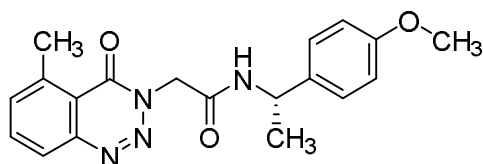


El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1.2 mg, 4%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 - 1.39 (m, 3 H), 2.26 - 2.29 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 4.85 - 4.94 (m, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.70 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.91 - 7.98 (m, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 359.0.

15

Ejemplo 40: (*S*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida

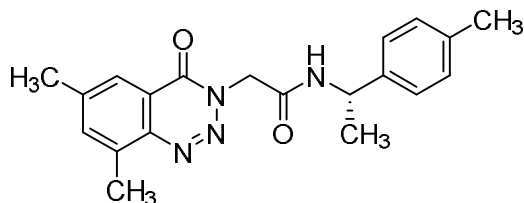
20



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0.5 mg, 2%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.81 (s, 3 H), 3.72 - 3.75 (m, 3 H), 4.86 - 4.94 (m, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 6.85 - 6.93 (m, 2 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H), 8.68 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 375.0.

25

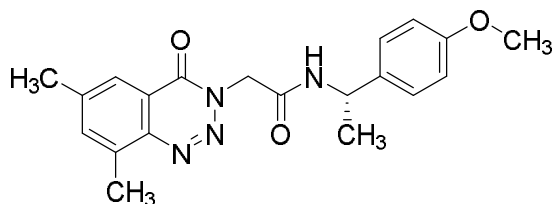
Ejemplo 41: (*S*)-2-(6,8-dimetil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dimetil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10.7 mg, 36%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J*=2.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.71 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 351.1.

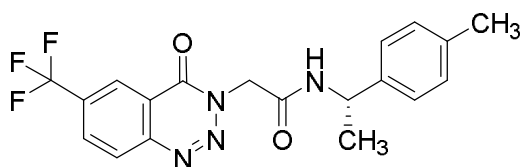
30

Ejemplo 42: (S)-2-(6,8-dimetil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



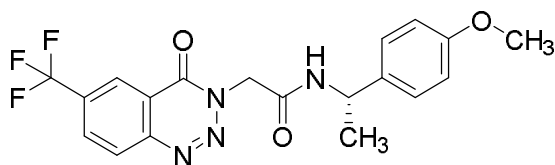
- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dimetil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9.0 mg, 29%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.29 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.02 (d, *J*=2.9 Hz, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 7.88 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 367.0.

Ejemplo 43: (S)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



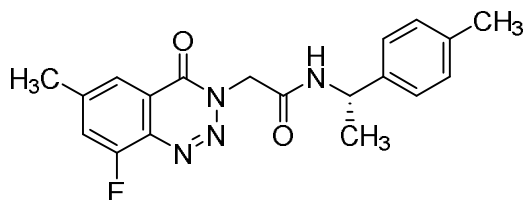
- 10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.8 mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.26 - 2.28 (m, 3 H), 4.91 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 8.41 - 8.53 (m, 3 H), 8.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 391.0.

15 Ejemplo 44: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



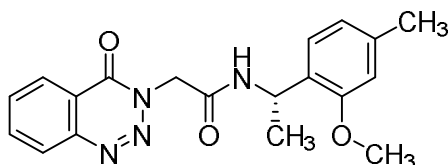
- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (20.3 mg, 68%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 5.10 (d, *J*=1.0 Hz, 2 H), 6.84 - 6.93 (m, 2 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 8.41 - 8.54 (m, 3 H), 8.72 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+Na]⁺ 429.0.

Ejemplo 45: (S)-2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



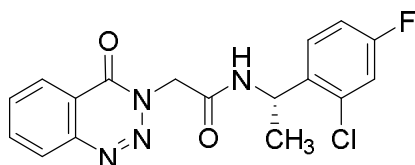
- 25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (25.5 mg, 57%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.13 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 2 H), 8.72 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 355.4.

Ejemplo 46: (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



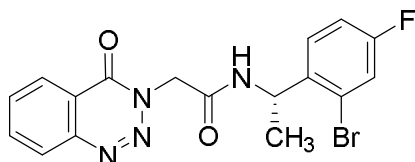
- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (38.8 mg, 75%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.03 - 5.08 (m, 2 H), 5.16 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 8.20 - 8.28 (m, 2 H), 8.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353.2.

Ejemplo 47: (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



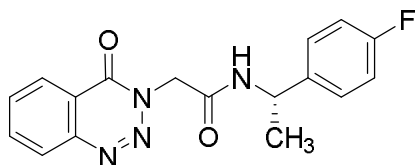
- 10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (30.1 mg, 57%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.19 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.27 (td, *J*=8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J*=8.8, 6.3 Hz, 1 H), 7.90 - 7.99 (m, 1 H), 8.11 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 8.97 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 360.1, 362.1.
- 15

Ejemplo 48: (S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



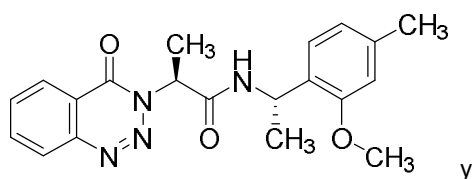
- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (37.4 mg, 63%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.11 - 5.19 (m, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 - 8.28 (m, 2 H), 9.00 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 405.1, 407.1.

Ejemplo 49: (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida

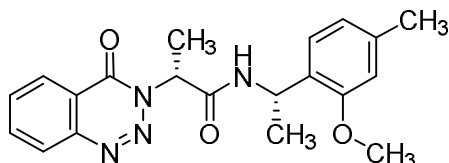


- 25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (27.9 mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 - 1.41 (m, 3 H), 4.95 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 8.20 - 8.29 (m, 2 H), 8.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 327.2.

- 30 Ejemplo 50: (S)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)propanamida

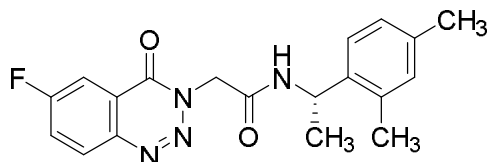


Ejemplo 51: (R)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)propanamida



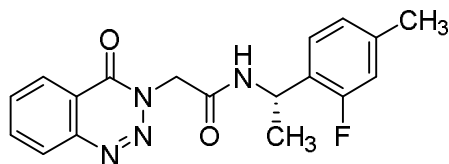
5 A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)propanoico (50 mg, 0.228 mmol), HOBT (45 mg, 0.297 mmol) y EDC (66 mg, 0.342 mmol) se añadió DMF (760 μ L). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etanamina·HCl (55 mg, 0.274 mmol) y DIPEA (240 μ L, 1.369 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se agitara a TA durante 1 h y a continuación se añadió agua (10 mL). El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y a continuación se secó para proporcionar un sólido tostado. La purificación mediante SFC proporcionó los compuestos del título como sólidos blancos. Tiempo de retención 1.62 min: 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.25 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.70 - 1.77 (m, 3 H), 2.26 (s, 2 H), 3.13 - 3.19 (m, 3 H), 3.75 (s, 4 H), 5.13 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.60 (c, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 1 H), 8.20 - 8.27 (m, 2 H), 8.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 367.2; Tiempo de retención 2.72 min: 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.73 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.14 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.53 - 5.60 (m, 1 H), 6.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 7.13 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.26 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 367.2.

Ejemplo 52: (S)-N-((S)-1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



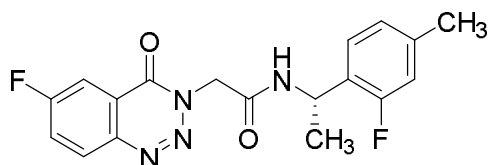
20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2,4-dimetilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.6 mg, 74%). 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 4.99 - 5.08 (m, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.35 (dd, $J=8.8, 4.9$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 355.3.

Ejemplo 53: (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.4 mg, 71%). 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 - 5.16 (m, 3 H), 6.93 - 7.03 (m, 2 H), 7.31 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 8.11 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.20 - 8.28 (m, 2 H), 8.83 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z [M+H] $^+$ 341.2.

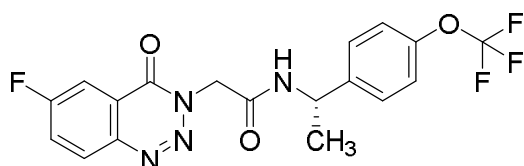
Ejemplo 54: (S)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



5

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13.6 mg, 42%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 - 5.14 (m, 3 H), 6.91 - 7.04 (m, 2 H), 7.30 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 8.36 (dd, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1 H), 8.84 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 359.2.

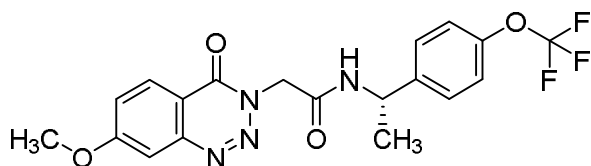
Ejemplo 55: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



10

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13.2 mg, 36%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 - 1.42 (m, 3 H), 4.97 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.33 - 8.40 (m, 1 H), 8.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 411.2.

Ejemplo 56: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida

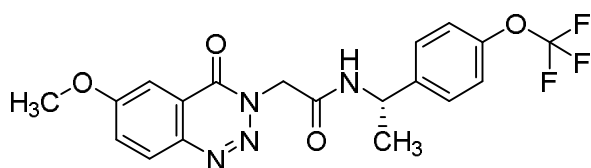


15

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (21.8 mg, 81%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.97 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.44 - 7.52 (m, 3 H), 7.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 8.84 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 423.4.

20

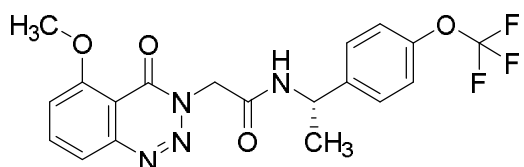
Ejemplo 57: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



25

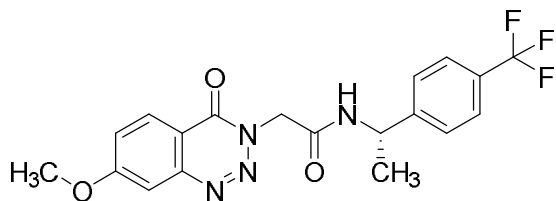
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.3 mg, 64%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.97 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.33 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 2 H), 7.58 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.64 - 7.69 (m, 1 H), 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 423.3.

Ejemplo 58: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



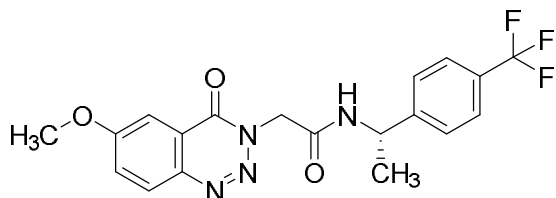
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.2 mg, 60%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.93 - 5.00 (m, 3 H), 7.33 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 8.00 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 423.3.

Ejemplo 59: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



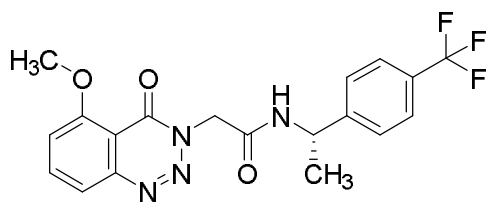
10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (22.5 mg, 87%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 5.00 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.67 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 8.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.91 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 407.4.

Ejemplo 60: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



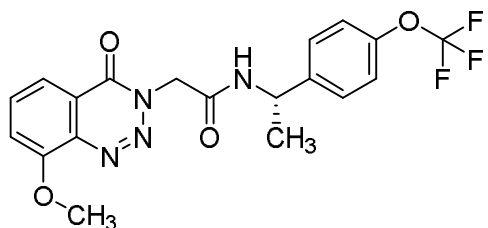
15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (19.9 mg, 77%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.97 - 5.03 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.54 - 7.58 (m, 3 H), 7.65 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 8.17 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 407.4.

20 Ejemplo 61: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.9 mg, 50%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.96 - 5.04 (m, 3 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.66 - 7.73 (m, 3 H), 7.99 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.86 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 407.4.

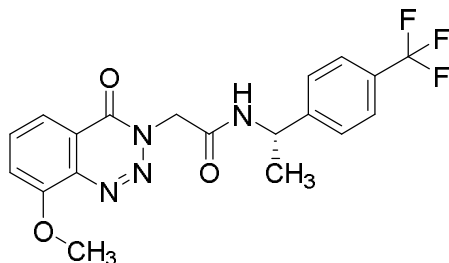
Ejemplo 62: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del

título como un sólido blanco (4.8 mg, 18%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.39 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.97 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.74 (dd, $J=7.8, 1.0$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 8.82 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.3.

Ejemplo 63: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida

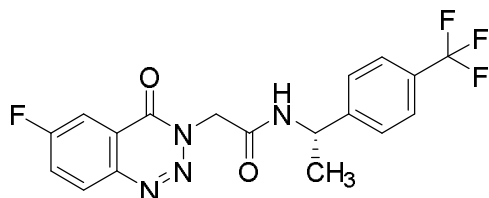


5

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 4 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2.6 mg, 10%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.41 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.00 (quin, $J=7.3$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.74 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 8.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.3.

10

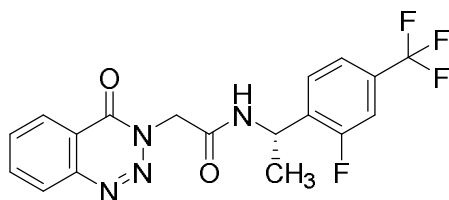
Ejemplo 64: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



15

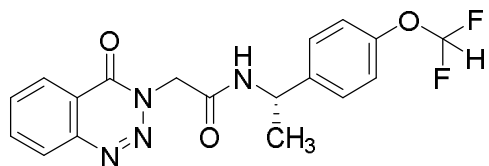
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10.6 mg, 40%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.41 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 4.97 - 5.05 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 8.36 (ddc, $J=8.2, 4.9, 1.5, 1.5, 1.5$ Hz, 1 H), 8.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.3.

Ejemplo 65: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.3 mg, 60%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 5.10 (s, 2 H), 5.14 - 5.21 (m, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 3 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 9.02 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.6.

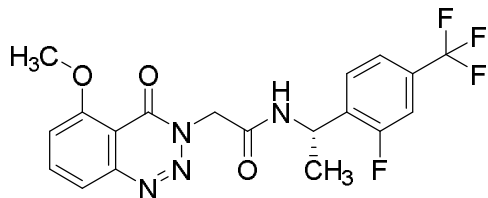
25 Ejemplo 66: (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (19.2 mg, 53%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.35 - 1.40 (m, 3 H), 4.88 -

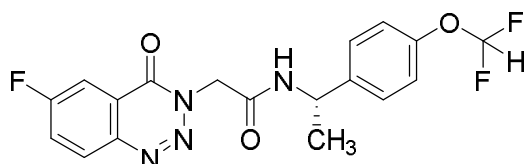
4.99 (m, 1 H), 5.03 - 5.09 (m, 2 H), 7.03 - 7.36 (m, 3 H), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 375.7.

Ejemplo 67: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



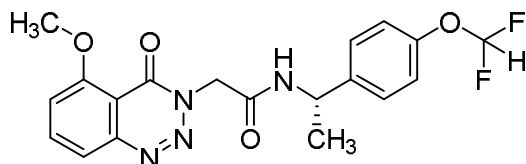
- 5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15.0 mg, 73%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.97 - 5.02 (m, 2 H), 5.16 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 4 H), 7.99 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 425.4.

- 10 Ejemplo 68: (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



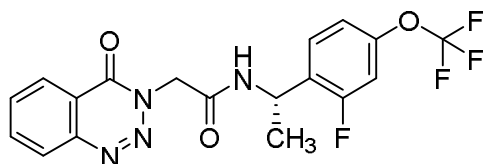
- 15 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.1 mg, 55%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 4.89 - 4.99 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.03 - 7.41 (m, 5 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 8.33 - 8.40 (m, 1 H), 8.77 - 8.84 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393.4.

Ejemplo 69: (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



- 20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.5 mg, 78%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.89 - 5.00 (m, 3 H), 7.01 - 7.41 (m, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 7.99 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 405.4.

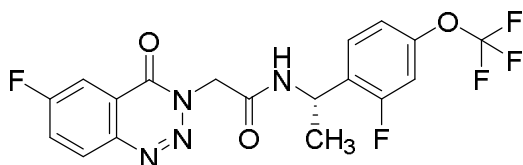
Ejemplo 70: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



- 25 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 27%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.13 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J=10.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.11 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411.3.

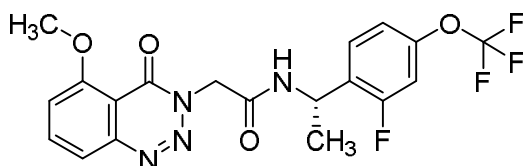
- 30 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 27%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.13 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J=10.5, 1.7$ Hz, 1 H), 7.56 (t, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.11 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.95 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 411.3.

Ejemplo 71: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



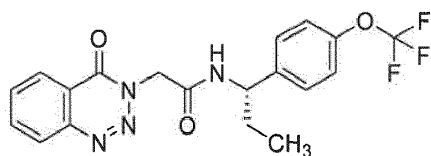
5 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7.8 mg, 33%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.10 - 5.17 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.95 - 8.04 (m, 2 H), 8.36 (dd, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1 H), 8.95 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 429.2.

Ejemplo 72: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



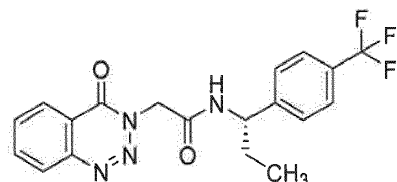
10 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.8 mg, 49%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 - 1.42 (m, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 5.13 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 8.90 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 441.2.

15 Ejemplo 86: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)acetamida



20 Una mezcla de ácido 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (23 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-amina (31,5 mg, 0,12 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,059 ml, 0,336 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (26 mg, 0,135 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (18 mg, 0,135 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El residuo se diluyó con MeOH, después se purificó mediante HPLC, método A para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 35 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,86 - 0,97 (m, 3 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 4,87 - 4,96 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 1 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H) 8,36 - 8,40 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 407.

25 Ejemplo 87: (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida



30 El compuesto del título se preparó de forma similar a la del ejemplo 86 usando clorhidrato de (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (19 mg, 56 %). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,92 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H) 1,86 (t, *J*=7,3 Hz, 2 H) 4,95 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,31 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H) 7,59 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H) 7,86 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 391.

35 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica. En la práctica, los compuestos de la invención se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas, es decir, en una mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La proporción y naturaleza del excipiente o de cualquiera de los excipientes farmacéuticamente aceptables se determina mediante las propiedades del compuesto de la invención seleccionado, la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica habitual.

En otra realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: un compuesto de la invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Para llevar a cabo el tratamiento de un paciente que necesite tal tratamiento, se puede administrar un compuesto de la invención en cualquier forma y por cualquier vía que haga que el compuesto esté biodisponible. Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante varias rutas, incluida la vía oral, en particular mediante comprimidos y cápsulas. Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante las vías parenteral, más particularmente por inhalación, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, rectal, vaginal, ocular, tópica, sublingual y bucal, intraperitoneal, intraadiposa, intratecal y mediante un suministro local, por ejemplo, mediante un catéter o un implante intravascular.

El experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección que se va a tratar, la etapa del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes. Las composiciones farmacéuticas de la invención se podrán administrar al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, papeles, pastillas para chupar, obleas, elixires, ungüentos, parches transdérmicos, aerosoles, medicamentos inhalados, supositorios, soluciones y suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de un modo muy conocido en la técnica farmacéutica e incluyen al menos uno de los compuestos de la invención como el principio activo. La cantidad de un compuesto de la invención podrá variar dependiendo de su forma particular y, convenientemente, podrá estar comprendida entre un 1% y aproximadamente un 50% del peso de la forma farmacéutica unitaria. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos utilizados normalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas y deberá ser farmacéuticamente puro y atóxico en las cantidades utilizadas. Generalmente son un material sólido, semisólido o líquido que en el agregado puede actuar como un vehículo o medio para el principio activo. Se pueden consultar algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables en Remington's Pharmaceutical Sciences y en Handbook of Pharmaceutical Excipients e incluyen diluyentes, vehículos, portadores, bases de ungüentos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, fluidizantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, bases de geles, matrices de liberación prolongada, agentes estabilizantes, conservantes, disolventes, agentes de suspensión, tampones, emulsionantes, tintes, propulsores, agentes de recubrimiento y otros.

Las presentes composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, donde cada dosis contienen normalmente entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 100 mg de los compuestos de la invención. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de un principio activo, asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable, mediante la cual se utilizan una o más a lo largo de toda la pauta posológica para producir el efecto terapéutico deseado. Se podrán tomar una o más "formas farmacéuticas unitarias" para llevar a cabo la dosificación del tratamiento, normalmente con una programación diaria.

En una variación particular, la composición es una composición farmacéutica adaptada para la administración oral, tal como un comprimido o una cápsula, o una formulación líquida, por ejemplo, una solución o suspensión adaptada para la administración oral. En otra variación particular más la composición farmacéutica es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como un medicamento. La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención, incluido el uso para la elaboración de un medicamento, para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139 descrito en la presente. Los compuestos de la invención son agonistas de GPR139 para utilizar en el tratamiento de diversos sujetos (p. ej., seres humanos, mamíferos no humanos y animales que no son mamíferos).

Tal y como se utilizan en la presente, los términos "afección", "trastorno" y "enfermedad" se refieren a cualquier estado anómalo o patológico. Los compuestos de la invención son agonistas de GPR139 y podrán ser útiles para tratar diversas afecciones. La expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye afecciones, trastornos y enfermedades en las cuales un agonista de GPR139 puede proporcionar un beneficio terapéutico, tales como trastornos del SNC, trastornos del páncreas tales como pancreatitis, fenilcetonuria y trastornos de la hipófisis.

La expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye específicamente, pero sin carácter limitante, trastornos del SNC tales como la esquizofrenia, trastornos del espectro del autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo que incluye el deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastornos que afectan a la memoria a corto plazo, trastornos que afectan a la memoria a largo plazo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno por estrés posttraumático, toxicomanía, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, que incluyen trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social, dolor, fibromialgia y otros trastornos mencionados en la presente, entre otros.

- La esquizofrenia es un trastorno crónico, grave e incapacitante caracterizado, en parte, por síntomas negativos tales como afecto embotado, deficiencias en el funcionamiento social, anhedonia, avolición y pobreza en el habla y por deterioros cognitivos asociados con la esquizofrenia (CIAS), tales como deterioro de la atención, memoria de trabajo, función ejecutora y cognición social. El trastorno del espectro autista es un grupo de discapacidades del desarrollo que pueden causar importantes desafíos sociales, de comunicación y de comportamiento (comportamiento repetitivo y estereotipado). Debido a los efectos prosociales que se esperan de los antagonistas de GPR139, los presentes compuestos pueden usarse para tratar la esquizofrenia y el trastorno de espectro autista.
- En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye la esquizofrenia.
- En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye el trastorno de espectro autista.
- En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye la adicción. Los ejemplos incluyen adicción a la nicotina, el alcohol y/o la cocaína.
- En particular la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.
- En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye el trastorno bipolar.
- En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociada con GPR139" incluye la depresión, tal como el trastorno depresivo mayor.
- Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen mejoras de las afecciones descritas en la presente. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen todos ellos procesos que proporcionan una ralentización, interrupción, detención, control o parada del estado o evolución de las afecciones descritas en la presente, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas o una cura de la afección. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" se pretende que incluyan el tratamiento terapéutico de tales trastornos. Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" se pretende que incluyan el tratamiento profiláctico de tales trastornos.
- Tal y como se utiliza en la presente, los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales no humanos, por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. Los términos también incluyen pájaros, peces, reptiles y anfibios. Se sobreentiende que un paciente más concreto es un ser humano. Asimismo, los sujetos y pacientes más concretos son los mamíferos no humanos tales como ratones, ratas y perros.
- Tal y como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que trata, tras la administración de una dosis única o múltiple, a un paciente que padece la afección mencionada. El médico adjunto a cargo del diagnóstico, así como también el experto en la técnica, podrá determinar fácilmente la cantidad eficaz mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz, la dosis, el médico adjunto a cargo del diagnóstico tiene en cuenta varios factores que incluyen, sin carácter limitante: la especie del paciente; su tamaño, edad y estado de salud general; la afección, trastorno o enfermedad específico implicado; el grado, la afectación o la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad, la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de una medicación simultánea; y otras circunstancias relevantes. Una cantidad eficaz de la presente invención, la dosificación del tratamiento, se espera que esté comprendida en un intervalo entre 1 mg y 100 mg. El experto en la técnica puede determinar las cantidades específicas. Aunque estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene una masa entre aproximadamente 60 kg y aproximadamente 70 kg, el médico será capaz de determinar la dosis apropiada para un paciente que tiene una masa que no está comprendida en este intervalo de peso.
- Los compuestos de la invención se podrán combinar con uno o más compuestos o terapias farmacológicamente activos diferentes para utilizar en el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales esté indicado GPR139 y se podrán administrar de manera simultánea, secuencial o por separado combinados con uno o más compuestos o terapias para utilizar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección particular asociada con GPR139.
- Por ejemplo, para utilizar en el tratamiento de la esquizofrenia, los compuestos de la invención se podrán administrar combinados con agentes sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, contra la ansiedad, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, agonistas de mGlu2/3, antagonistas de 5HT-2, antagonistas de PDE10, inhibidores de GlyT1, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropion, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam,

dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, kanilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam y zolpidem.

También como un ejemplo, para utilizar en el tratamiento de la depresión, los compuestos de la invención se podrán administrar combinados con un agente antidepresivo o contra la ansiedad incluidos los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina (incluidas las aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas), inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos (SSRI), inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas del adrenorreceptor, antagonistas del receptor neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HTA, especialmente agonistas parciales de 5-HTA, y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida, venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

En otro ejemplo más, para utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo leve, los compuestos de la invención se podrán administrar combinados con agentes contra el Alzheimer, inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE incluido el ibuprofeno, vitamina E, anticuerpos antiamiloides, también sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad y tranquilizantes, y otras medicaciones de este tipo como las utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo leve.

La actividad de los compuestos como agonistas de GPR139 se podrá determinar mediante diversos métodos, incluidos métodos *in vitro* e *in vivo*.

Ejemplo A: Unión competitiva a GPR139

Este ensayo con membranas mide la capacidad de los compuestos de unirse de manera competitiva a GPR139 en membranas CHO-TREx transfectadas de manera estable. Las células CHO-TREx (Life Technologies) expresaron de manera estable el receptor GPR139 humano, cuya expresión se controla mediante un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron en medio que contenía F12K, 10% de FBS exento de tetraciclina, 1% de Pen/Estrep, 200 µg/mL de higromicina. Se indujo la expresión del receptor GPR139 durante 18 h con 1 µg/mL de doxiciclina (Sigma D9891) en medio de cultivo. Tras la adición de doxiciclina, se recolectaron las células en PBS y se sedimentaron mediante centrifugación durante 5 minutos a 200xG. Se eliminó el líquido aspirando y se resuspendieron las células en tampón de lisis enfriado en hielo (HEPES 20 mM/EDTA 5 mM, pH 7.4/1X inhibidor de proteasa Roche). Se agitaron vorticialmente las muestras hasta que fueron homogéneas y a continuación se colocaron en hielo y se homogeneizaron utilizando un homogeneizador Dounce con una potencia del 50% 3 veces diferentes, con 10 pulsos cada vez. Se centrifugó el lisado a 4 °C durante 10 minutos en un Sorvall de sobremesa a 2000xG y el sobrenadante se recuperó y centrifugó en una ultracentrifuga Sorvall a 35 000 rpm durante 30 minutos a 4 °C. Se desechó el sobrenadante y el sedimento restante se resuspendió en tampón de lisis (HEPES 20 mM/EGTA 0.1 mM/inhibidor de proteasa Roche). Se determinó la concentración proteica de la membrana utilizando un kit de cuantificación ThermoFisher BCA y se alicuotó en microtubos. Los tubos se congelaron de manera súbita en LN2 y se almacenaron a -80 °C.

Se retiraron las membranas de -80 °C, se descongelaron y se diluyeron en tampón de ensayo con radioligando frío (HEPES 20 mM, pH 7.4/MgCl₂ 5 mM/CaCl₂ 1 mM/inhibidor de proteasa Roche). Los compuestos suspendidos en DMSO se diluyeron en (S)-N-(1-(2-[³H]-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida 1 nM, preparada fácilmente a partir de (S)-N-(1-(2-cloro-4-hidroxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida (HEPES 20 mM pH 7.4/MgCl₂ 5 mM/CaCl₂ 1 mM/inhibidor de proteasa Roche recién preparado/(S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-il)acetamida) en una placa de ensayo de polipropileno de 96 pocillos de 0.3 mL (Fisher Scientific). Se añadieron las membranas (10 µg) a la placa de ensayo, se centrifugaron durante 30 segundos a 300 rpm en una centrifuga de sobremesa Eppendorf y a continuación se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una lámina de filtro (Filtermat) A (Perkin Elmer No.1450-421) se prehumedeció en PEI al 0.5% (Sigma P3143) durante 3 horas y se secó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron a la lámina de filtro A (Perkin Elmer No. 1450-421) utilizando un recolector Tomtec y se lavaron 5 veces con tampón de lavado frío (Tris-HCl pH 7.5). Las láminas de filtro se secaron utilizando un horno microondas y se colocaron en bolsas de muestra (Perkin Elmer No. 1450-432) con láminas de centelleo (Perkin Elmer No. 1450-411). Las láminas

de centelleo se fundieron sobre las láminas de filtro utilizando un bloque calefactor programado a 65 °C, se colocaron en cartuchos MicroBeta y se leyeron utilizando el contador de centelleo MicroBeta. Se generaron las curvas de Ki de unión con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism 6. La Tabla A proporciona los resultados de los compuestos ejemplificados en el Ejemplo A.

5 TABLA A: Inhibición de GPR139 (Ki (nM)) de los compuestos de los Ejemplos (Ej)

EJ	Ki	EJ	Ki	EJ	Ki	EJ	Ki	EJ	Ki
1	1621	21	173	41	10	61	26		
2	119	22	110	42	179	62	240		
3	48	23	842	43	435	63	352		
4	NT	24	72	44	2531	64	106		
5	467	25	526	45	85	65	152		
6	NT	26	26	46	1562	66	677	86	183
7	1362	27	190	47	NT	67	11	87	214
8	228	28	179	48	NT	68	282		
9	63	29	915	49	NT	69	120		
10	1148	30	791	50	NT	70	120		
11	953	31	4188	51	NT	71	93		
12	2644	32	459	52	39	72	33		
13	148	33	4850	53	171				
14	182	34	347	54	77				
15	909	35	1517	55	42				
16	708	36	437	56	218				
17	3601	37	1466	57	128				
18	58	38	619	58	33				
19	189	39	92	59	375				
20	551	40	533	60	115				

Ejemplo B: Activación de la señalización del calcio de GPR139 en el ensayo *in vitro*

Este ensayo con células mide la capacidad de los compuestos de activar GPR139 en células CHO-TREx transfectadas de manera estable. Las células CHO-TREx (Life Technologies) expresaron de manera estable el receptor GPR139 humano, cuya expresión se controla mediante un elemento inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron en medio que contenía F12K, 10% de FBS exento de tetraciclina, 1% de Pen/Estrep, 200 µg/mL de higromicina. Se indujo la expresión del receptor GPR139 durante 18 horas con 1 µg/mL de doxiciclina (Sigma D9891) en medio de cultivo. Tras la adición de doxiciclina, las células se colocaron en placas con una densidad de 30 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos negras con fondo transparente (Costar) y se colocaron en una incubadora (37 °C, 5% de CO₂) durante 18 horas antes de los ensayos del calcio.

15 Se eliminó el medio de cultivo de las células y se añadieron 200 µL de tinte Calcium 5 (30 mL 1X HBSS/Hepes 20mM pH 7.4, probenecid 1 mM/vial de tinte Calcium 5 Molecular Devices) a las células y se incubaron durante 40 minutos a 37 °C y 5% de CO₂. Los compuestos suspendidos en DMSO se diluyeron en tampón HEPES 20 mM HBSS 1X, pH 7.4. Tras la incubación, las células se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron los compuestos a las células utilizando el FLIPR Tetra (Molecular Devices) y se midió la fluorescencia de manera continua durante 1 minuto. Se generaron las curvas de CE₅₀ con una ecuación logística de cuatro parámetros

utilizando GraphPad Prism 6. Los compuestos específicos de esta invención tuvieron un valor de CE₅₀ inferior a aproximadamente 100 micromolar.

La Tabla B proporciona los resultados de los compuestos ejemplificados en el Ejemplo B.

Ejemplo C: ensayo de interacción social de ratones Balb/c

5 Los ratones Balb/c jóvenes muestran un déficit natural en los comportamientos sociales cuando se ponen en una situación experimental que los expone a un ratón desconocido o de "estímulo" de una cepa diferente. La exclusión social o aplanamiento de los comportamientos sociales es una característica de diversos trastornos incluyendo la esquizofrenia y el autismo. Por lo tanto, este déficit natural visto en los ratones BalbC puede usarse (como un modelo preclínico, no inducido farmacológicamente) para ensayar los efectos prosociales potenciales de los compuestos que se pretenden usar para tratar los aspectos sociales de los trastornos.

Métodos: Ratones Balb/c machos (de 4-5 semanas de edad) se aclimatan a la sala de estudio antes de comenzar la sesión (1 hora). Los animales (n=15/grupo) se dosifican después con vehículo (10 ml/mg) o compuesto de ensayo. Después de la dosificación, los ratones son devueltos a sus jaulas durante el tiempo de pretratamiento apropiado. Después de esto, los ratones se colocan de manera individual en el área central del cajón de interacción social (SI) y se les deja que exploren con libertad durante 5 minutos para que se habitúen. Después se retiran y se coloca el ratón C57BL/6 de estímulo de edad correspondiente en un cilindro Perspex de estímulo cerrado, bien en el área del extremo izquierdo o en el área del extremo derecho del cajón SI. Tan pronto como el ratón C57BL/6 de estímulo se coloca en el cajón SI, el ratón de ensayo se colocará de nuevo en el centro de la cámara y se le permitirá moverse por ella con libertad durante otros 5 minutos. La actividad del ratón de ensayo se monitoriza de manera automática mediante software de seguimiento SMART de Panlab. El recuento (ciego al tratamiento) de las interacciones de olfateo tanto con el cilindro de estímulo como con un cilindro vacío, se recogen de forma manual. El índice de olfateo (tiempo de olfateo del cilindro de estímulo- cilindro vacío /tiempo empleado en el olfateo del cilindro de estímulo + el cilindro vacío) se usa como la medida clave del comportamiento social. La tabla C proporciona los resultados para los compuestos ejemplificados en el ejemplo C.

25 TABLA B: Activación de la señalización del calcio de GPR139 (CE₅₀ (nM)) para los compuestos de Ejemplo (Ej)

EJ	CE ₅₀	EJ	CE ₅₀	EJ	CE ₅₀	EJ	CE ₅₀	EJ	CE ₅₀
1	54	21	17	41	7	61	15		
2	22	22	7	42	37	62	25		
3	24	23	13	43	45	63	50		
4	24	24	9	44	15	64	13		
5	9	25	8	45	36	65	21		
6	7	26	16	46	11	66	18	86	50
7	NT	27	7	47	14	67	20	87	31
8	33	28	10	48	1514	68	10		
9	15	29	19	49	22	69	17		
10	27	30	30	50	52	70	29		
11	24	31	39	51	16	71	49		
12	67	32	16	52	24	72	49		
13	91	33	41	53	33				
14	11	34	7	54					
15	16	35	42	55	38				
16	9	36	19	56	37				
17	27	37	70	57	43				

ES 2 734 735 T3

18	10	38	26	58	22				
19	13	39	6	59	51				
20	16	40	9	60	18				

Tabla C: Índice de olfateo del ensayo de interacción social de ratones Balb/c

Compuesto de ensayo	Dosis	Índice de olfateo	SEM
Vehículo	10 ml/ mg	0,3449	0,08677
Ejemplo 2	0,03 mg/kg	0,5363	0,07839
	0,3 mg/kg	0,6023	0,06546
	3,0 mg/kg	0,6116	0,05989
	Vehículo	10 ml/ mg	0,1299
Ejemplo 3	0,01 mg/kg	0,2790	0,08543
	0,03 mg/kg	0,5185	0,07124
	0,1 mg/kg	0,4957	0,05945
	Vehículo	10 ml/ mg	0,1817
Ejemplo 5	0,3 mg/kg	0,4715	0,05589
	3 mg/kg	0,5756	0,1085
	30 mg/kg	0,6701	0,04847
	Vehículo	10 ml/ mg	0,2595
Ejemplo 13	0,03 mg/kg	0,6017	0,05771
	0,3 mg/kg	0,7280	0,04914
	3 mg/kg	0,2621	0,1557
	Vehículo	10 ml/ mg	0,3016
Ejemplo 18	0,03 mg/kg	0,4742	0,06643
	0,1 mg/kg	0,5100	0,1090
	0,3 mg/kg	0,6531	0,05789
	30 mg/kg	0,6481	0,07488
	Vehículo	10 ml/ mg	0,3016

Ejemplo D Ensayo de interacción social Poli(I:C)

Los ratones son animales sociales. La alteración de la aproximación social y la evitación son síntomas incapacitantes de la fobia social, ansiedad social, autismo, esquizofrenia y depresión que pueden modelarse en

ratones. El ensayo de interacción social Poli(I:C) se basa en la libre elección por parte de un ratón objeto de pasar tiempo interactuando con un ratón desconocido o un cilindro vacío.

5 Las crías de madres tratadas con GD17 Poli(I:C) muestran un déficit de interacción social en este ensayo en comparación con las crías de madres tratadas con el vehículo inyectado. La reversión de este déficit se puede usar para ensayar los efectos prosociales potenciales de los compuestos que se pretenden usar para tratar los aspectos sociales de los trastornos.

10 Métodos: ratones C57BL/6 (de ~14-16 semanas de edad) de madres tratadas con Poli(I:C) o con vehículo se aclimatan a la sala de estudio antes de comenzar la sesión (1 hora). Los animales se dosifican después con vehículo (10 ml/kg) o compuesto de ensayo (n = 12/grupo). Después de la dosificación, los ratones son devueltos a sus jaulas durante el tiempo apropiado de pretratamiento con el compuesto (agudo o pretratado durante 13 días antes de que se realice el ensayo agudo aguda habitual). Después de esto, los ratones se colocan de manera individual en el área central de la caja SI y se les permite explorar libremente durante 2 minutos para que se habitúen. El ratón estímulo C57BL/6 adaptado a la edad se colocó después en un cilindro de estímulo Perspex cerrado, bien en el área del extremo izquierdo o en el área del extremo derecho de cajón SI. Después, el ratón de ensayo puede explorar libremente durante otros 5 minutos. La actividad del ratón de ensayo se monitoriza de manera automática mediante software de seguimiento SMART de Panlab. El recuento (ciego al tratamiento) de las interacciones de olfateo tanto con el cilindro de estímulo como con un cilindro vacío, se recogen de forma manual. El índice de olfateo (tiempo de olfateo del cilindro de estímulo- cilindro vacío / tiempo empleado en el olfateo del cilindro de estímulo + el cilindro vacío) se usa como la medida clave del comportamiento social.

20 Tabla D: Índice de olfateo para el ensayo de interacción social Poli(I:C)

Compuesto de ensayo	Crías ensayadas	Dosis	Índice de olfateo	SEM
Vehículo	Vehículo	10 ml/kg	0,6940	0,03800
Vehículo	Poli(I:C)	10 ml/kg	0,3347	0,09289
Ejemplo 2	Poli(I:C)	0,01 mg/kg	0,3906	0,07594
Ejemplo 2	Poli(I:C)	0,1 mg/kg	0,6183	0,04157
Ejemplo 2	Poli(I:C)	1,0 mg/kg	0,5794	0,04119
Vehículo*	Vehículo	10 ml/kg	0,7085	0,03369
Vehículo*	Poli(I:C)	10 ml/kg	0,3321	0,08627
Vehículo*/ Ejemplo 2	Poli(I:C)	0,01 mg/kg	0,6308	0,04213
Ejemplo 2*/ Ejemplo 2	Poli(I:C)	0,1 mg/kg	0,5910	0,06561
Vehículo	Vehículo	10 ml/kg	0,6002	0,05238
Ejemplo 5	Vehículo	30 mg/kg	0,6104	0,04409
Vehículo	Poli(I:C)	10 ml/kg	0,4103	0,06206
Ejemplo 5	Poli(I:C)	0,3 mg/kg	0,5410	0,02821
Ejemplo 5	Poli(I:C)	3 mg/kg	0,5897	0,05552
Ejemplo 5	Poli(I:C)	30 mg/kg	0,6232	0,06749
Vehículo	Vehículo	10 ml/kg	0,6873	0,04139

ES 2 734 735 T3

Compuesto de ensayo	Crías ensayadas	Dosis	Índice de olfateo	SEM
Vehículo	Poli(I:C)	10 ml/kg	0,3263	0,05871
Ejemplo 18	Poli(I:C)	0,3 mg/kg	0,5200	0,03283
Ejemplo 18	Poli(I:C)	3 mg/kg	0,5276	0,04350
Ejemplo 18	Poli(I:C)	30 mg/kg	0,5586	0,04619

*dosificado durante 13 días antes de realizar el ensayo

Ejemplo E: tinción de cFos

Para demostrar la activación del objetivo *in vivo*, se midió la inmunoreactividad de c-Fos en la habénula media dorsal después de la dosificación oral. Ya que GPR139 está acoplado a Gq, la dosificación con los compuestos presentes indujo la expresión de c-Fos, un mecanismo habitual de señalización en neuronas activadas (Cohen & Greenberg, Ann. Rev. Cell Dev. Biol. (2008)).

5 Métodos: tras la dosificación de ratones C57/B16 en distintos cursos temporales, sus cerebros se prepararon para inmunohistoquímica. Una hora después de administrar la dosis oral final, los ratones C57/B16 se perfunden con 100 ml de paraformaldehído al 4 % en PBS. Los cerebros se extraen y se colocan en paraformaldehído al 4 % durante 3 horas, se cambian a solución de sacarosa al 20 %/PBS para evitar la congelación de los artefactos y se congelan con hielo seco. Se obtienen fracciones congeladas de cerebro con un microtomo deslizante a 20 μ m y se lavan en PBS (2 veces durante 10 minutos cada una). La enzima peroxidasa endógena se bloquea con solución de H₂O₂ al 0,3 % en agua durante 10 minutos. Las secciones se aclaran en PBS (3 veces durante 10 minutos cada una) y se incuban en anticuerpo primario contra cFos (Santa Cruz SC-42) a una dilución de 1:10.000 a 4 °C durante una noche en PBS + Triton al 0,3 % y albúmina de suero bovino al 1 %. Las secciones se aclaran posteriormente en PBS (3 veces durante 10 minutos cada una) y se incuban en anticuerpo secundario: anticuerpo biotinilado de cabra contra conejo, a una dilución de 1:200 durante 1 hora a temperatura ambiente en PBS + Triton al 0,3 % y albúmina de suero bovino al 1 %. Las secciones se aclaran en PBS (3 veces durante 10 minutos cada una) y se incuban en una mezcla de ABC en PBS: kit ABC Elite de Vector (PK-1000) durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, las secciones se aclaran en PBS (3 veces durante 10 minutos cada una) y después en acetato sódico 0,1 M (3 veces durante 10 minutos cada una). La reacción se visualiza con procedimientos de diaminobenzidina habituales: 50 ml de acetato sódico 0,1 M que contiene 20 mg de cloruro de amonio, 20 mg de diaminobenzidina, 80 mg de glucosa y 10 ml de glucosa oxidada. Se hace reaccionar durante 10 minutos, después la reacción se detiene con aclarados de PBS (3 veces durante 10 minutos cada una). Después se cuentan las células cFos. El recuento de células cFos se proporciona en las tablas E.1, E.2, E.3 y E.4.

25 Tabla E.1: recuento de células cFos en el experimento de sensibilización con el ejemplo 2

	Vehículo 1d	Vehículo 10d	0,1 mg/kg 1 d	0,1 mg/kg 5 d	0,1 mg/kg 10 d
Número de ratones	5	5	5	5	5
Promedio	352	450	1486	1928	1684
Desviación estimada	218,6	192,2	789,7	833,6	457,4
SEM	97,74	85,97	353,2	372,8	204,5

Tabla E.2: recuento de células cFos en el experimento de curva de respuesta a dosis con el ejemplo 2

	Vehículo	0,01 mg/kg	0,03 mg/kg	0,1 mg/kg	0,3 mg/kg	1 mg/kg
Número de ratones	5	5	4	4	4	5
Promedio	267	1376	986,3	1381	1408	1368

ES 2 734 735 T3

	Vehículo	0,01 mg/kg	0,03 mg/kg	0,1 mg/kg	0,3 mg/kg	1 mg/kg
Desviación estimada	169,8	566,3	224,3	297,7	229,1	507,8
SEM	75,94	253,3	112,2	148,8	114,6	227,1
Suma	1335	6880	3945	5525	5630	6840

Tabla E.3: recuento de células cFos en el experimento de cursos temporales con el ejemplo 2

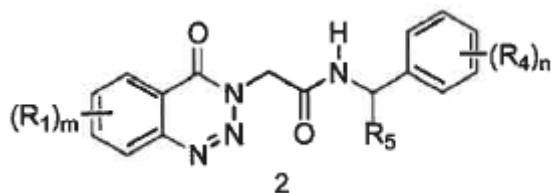
	Vehículo	0,1 mg/kg 1 h	0,3 mg/kg 1 h	3 mg/kg 1 h	0,3 mg/kg 2 h	0,3 mg/kg 4 h
Número de ratones	3	3	3	3	3	3
Promedio	413,7	787,7	1343	2365	1400	2170
Desviación estimada	82,1	71,14	509,7	450,1	151	333,9
SEM	47,4	41,07	294,3	259,9	87,18	192,8

Tabla E.4: recuento de células cFos en el experimento de respuesta a dosis y cursos temporales con el ejemplo 3

	Vehículo	0,03 mg/kg 1 h	0,1 mg/kg 1 h	0,3 mg/kg 1 h	3 mg/kg 1 h	0,3 mg/kg 2 h	0,3 mg/kg 4 h
Número de ratones	3	3	3	3	3	3	2
Promedio	470	1628	2243	2458	2023	2777	865
Desviación estimada	78,58	272,8	712,9	167,7	383,7	1249	134,4
SEM	45,37	157,5	411,6	96,8	221,5	720,9	95

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

5 n se selecciona entre 0, 1 y 2;

cada R_1 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi;

cada R_4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y

10 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C_{1-4} , con la condición de que:

(a) si R_5 es hidrógeno, metilo, n-propilo, i-propilo o i-butilo, entonces m y n no son ambos 0;

(b) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es cloro, metoxi, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 4-metilo, 4-fluoro, 2-difluorometoxi, 3-difluorometoxi, 2-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi o 2-(i-butoxi);

15 (c) si R_5 es metilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es cloro, 2-fluoro, 4-fluoro, 2-bromo, 4-etilo, 2-metilo, 4-(i-propilo), 4-(i-butilo) o 3-trifluorometilo;

(d) si R_5 es etilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-cloro, 4-cloro, 4-bromo, 4-metilo, 4-metoxi o 2-difluorometoxi;

(e) si R_5 es n-propilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-trifluorometilo;

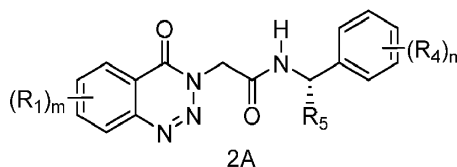
(f) si R_5 es i-propilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 4-fluoro o 4-metoxi;

(g) si R_5 es i-butilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no es 3-trifluorometilo;

20 (h) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es 2,6-difluoro, 2,4-dicloro, 3,5-dimetoxi, 3,4-dimetoxi, 4-metoxi-3-difluorometoxi, 4-fluoro-2-trifluorometilo o 5-bromo-2-difluorometoxi e

(i) si R_5 es metilo, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no es 3,4-dimetilo, 3,4-dicloro, 2,4-dicloro, 3-fluoro-4-metoxi, 3-bromo-4-metoxi, 3-metoxi-4-isopropilo o 3-metoxi-4-isobutiloxi.

25 2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto sustancialmente enantioméricamente puro y teniendo una estructura representada por la fórmula 2A,



en donde R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en trifluorometilo y alquilo C_{1-4} .

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde m es 0.

30 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_5 es alquilo C_{1-4} .

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo.

6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₅ es metilo.
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde n es 1 y R₄ es trifluorometoxi.
- 5 8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde m es 1.
9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde m es 2.
- 10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona a partir del grupo de compuestos constituido por:
- 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- 2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- 15 N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- N-(1-(4-etoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- N-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- 2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 20 S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(6-cloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 25 2-(6-cloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(7-cloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(8-cloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(8-cloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(8-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 30 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]acetamida;
- 35 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(7-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il]-N-(1-p-toliletil)acetamida;

- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(7-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 5 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(5-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 2-(6,8-dimetil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(p-tolil)etil)acetamida;
- 10 N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamide;
 N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 15 N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- 20 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- 25 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 30 N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida y
 una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:
 (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;

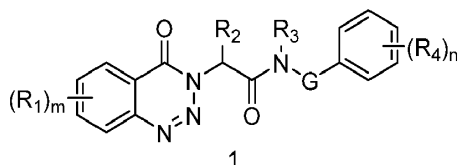
- (S)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (R)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 5 (S)-N-(1-(4-etoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-N-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 10 (S)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(6-chloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(6-chloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(7-chloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 15 (S)-2-(8-chloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(8-chloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(8-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(6,8-dichloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 20 (S)-2-(6,8-dichloro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 25 (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(7-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(7-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 30 (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(5-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(6,8-dimetil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 (S)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 35 (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzo[d[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
 (S)-2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
 (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;

- (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida;
- (R)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida;
- 5 (S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- 10 (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- 15 (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 20 (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida; y
- 25 una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste en:
- (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)acetamida;
- (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)propil)acetamida y
- 30 una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
13. Un compuesto que es (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto que es (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 15. Un compuesto que es (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto que es (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como un medicamento.

5 19. Un compuesto de fórmula 1,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento, en donde:

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

10 cada R₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

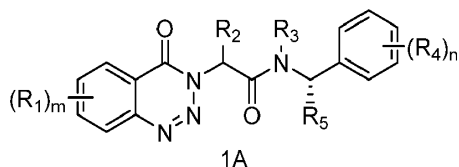
R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

15 cada R₄ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

G es -CHR₅- y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C₁₋₄.

20 20. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, siendo el compuesto sustancialmente enantioméricamente puro y teniendo una estructura representada por la fórmula 1A,



en donde

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en trifluorometilo y alquilo C₁₋₄.

25 21. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo.

22. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R₅ es metilo.

23. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde R₂ es hidrógeno.

30 24. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en donde R₃ es hidrógeno.

25. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde m es 0.

35 26. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde m es 1.

27. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo la reivindicación 26, en donde R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.
- 5 28. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo la reivindicación 26, en donde R₁ es alcoxi C₁₋₄.
29. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, en donde m es 2.
- 10 30. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29, en donde n es 1 y R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.
31. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo comuna cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29, en donde n es 1 y R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y trifluorometoxi.
- 15 32. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste en:
- 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-feniletil)acetamida;
- 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 20 N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-o-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-etoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 25 N-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 30 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(7-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 35 2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;
- 40 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 2-(6-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida;

- N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;
 5 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 2-(7-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;
N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(7-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 10 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(5-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 2-(6,8-dimetil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
 2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;
N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 15 2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 20 *N*-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]propanamida;
N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 25 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(6-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 30 2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]-*N*-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
 35 *N*-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;
N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il]acetamida;

N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida; y

5 una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

33. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para utilizar como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, donde el compuesto se selecciona a partir del grupo de compuestos constituido por:

(*S*)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-feniletil)acetamida;

(*S*)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

10 (*S*)-*N*-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*R*)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-*N*-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

15 (*S*)-*N*-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*o*-toliletil)acetamida;

(*S*)-*N*-(1-(4-etoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-*N*-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

20 (*S*)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

25 (*S*)-2-(6-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(7-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

30 (*S*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

(*S*)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(6-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(6-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida;

35 (*S*)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida;

(*S*)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

(*S*)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;

- (S)-2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- 5 (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-2-(6,8-dimetil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(4-oxo-6-(trifluorometil)benzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 10 (S)-2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 15 (S)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida;
- (R)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida;
- (S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 20 (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- 25 (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 30 (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 35 (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida;

- (R)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
- (R)-N-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 5 (S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-fenilacetamida;
- N-(4-clorofenil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- N-(3-clorofenil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- N-(4-metilfenil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 10 N-(4-hidroxifenil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- N-(4-metoxifenil)-N-metil-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
- (R)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
- N-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- 15 (R)-N-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida y
- una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.
- 20 34. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 33, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de estrés posttraumático, abuso de sustancias, drogadicción, trastornos alimenticios, trastorno obsesivo compulsivo,
- 25 trastornos de ansiedad, dolor y fibromialgia.
35. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable tal como se define en la reivindicación 34, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionada entre el grupo que consiste en esquizofrenia, trastorno del espectro autista, depresión, trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y drogadicción.
- 30 36. Una combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y 19 a 33 y al menos un agente farmacológicamente activo más.