

"4-OXO-3,4-DIHIIDRO-1,2,3-BENZOTRIAZINAS COMO MODULADORES DE GPR139"

CAMPO DE LA INVENCION

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

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
10 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.

15 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
20 secuencial entre diferentes especies sugiere que GPR139
tiene una función importante en la fisiología.

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
25 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-
30 vigilia, respuestas de estrés y aprendizaje.

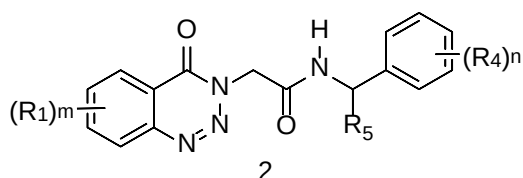
En particular, varios hallazgos sugieren que la habénula ejerce una función en la esquizofrenia. Calcificaciones grandes en la habénula y en la glándula pineal son más comunes en personas que padecen esquizofrenia que en los controles normales. Además, un estudio de IRMf ha mostrado una activación alterada 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.

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.

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 métodos para utilizar los agonistas de GPR139 para tratar 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.

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

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
m se selecciona entre 0, 1 y 2;
n se selecciona entre 0, 1 y 2;

10 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
15 C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; y

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

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

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

(c) si R_5 es metilo, m es 0 y n es 1, entonces R_4 no sea 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 sea 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 sea 3-trifluorometilo;

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

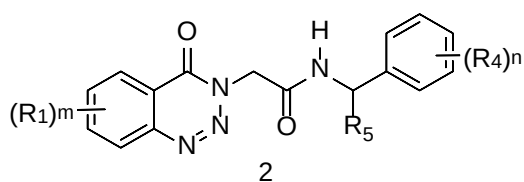
(g) si R_5 es *i*-butilo, m es 0, y n es 1, entonces R_4 no sea 3-trifluorometilo;

(h) si R_5 es hidrógeno, m es 0 y n es 2, entonces R_4 no sea 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 sea 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.

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

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



25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde m se selecciona entre 0, 1 y 2; n se selecciona entre 0, 1 y 2;

cada R₁ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi;

5 cada R₄ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi; y

R₅ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C₁₋₄, siempre que el
10 compuesto de fórmula 2 no sea:

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

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

15 *N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

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

20 *N*-[[3-(difluorometoxi)-4-metoxifenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

N-[[5-bromo-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

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

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

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

30 4-oxo-*N*-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

- N*-[(3-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 5 *N*-[(2,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[(4-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 10 *N*-[(4-metilfenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 15 *N*-[(2-metoxifenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[(3-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[(2-clorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 20 *N*-[(4-fluorofenil)metil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-(fenilmetil)-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 25 *N*-[1-(3,4-dimetilfenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[1-(3,4-diclorofenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- N*-[1-[(4-(1-metiletil)fenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;
- 30

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

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

5 *N*-[1-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

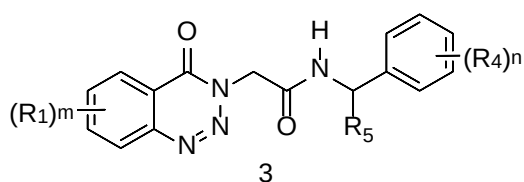
25 *N*-[3-metil-1-fenilbutil]-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-acetamida;

2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetoksi)bencil)acetamida; o

30 2-(4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)propil)acetamida.

Los compuestos específicos mencionados en este párrafo, que se define que están fuera del alcance de los compuestos de fórmula 2, están comercializados pero no se ha divulgado que tengan actividad en el sistema nervioso central.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula 3:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
 m se selecciona entre 0, 1 y 2;
 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;

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

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

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

(d) si R_5 es hidrógeno, m es 0, y n es 2, entonces R_4 no sea 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 sea 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-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

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

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

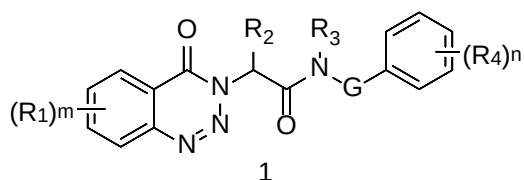
Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto que es (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

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

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se

define en los párrafos anteriores, para su uso como un medicamento.

Un aspecto más de la invención proporciona un compuesto de fórmula 1,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento, donde:

m se selecciona entre 0, 1 y 2;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

10 cada R₁ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R₂ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

15 R₃ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno y metilo;

20 cada R₄ se selecciona independientemente a partir del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi;

G se selecciona a partir del grupo constituido por -CHR₅-, -CHR₅-CH₂- y -CH₂-CHR₅-; y

R₅ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, trifluorometilo y alquilo C₁₋₄.

25 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido en los párrafos anteriores, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección

seleccionado a partir del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con
5 hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, toxicomanía, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, dolor y fibromialgia.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un
10 método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139 en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido en los párrafos anteriores.

15 Un aspecto más de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido en los párrafos
20 anteriores, donde la enfermedad, trastorno o afección se selecciona a partir del grupo constituido por esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastornos del sueño, depresión, trastorno bipolar, deterioro cognitivo, trastorno por déficit de atención con
25 hiperactividad, trastorno de estrés postraumático, toxicomanía, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, dolor y fibromialgia.

Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un
30 compuesto o sal farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido en los párrafos anteriores, para la elaboración de

un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable tal como se ha definido en los párrafos anteriores, y al menos un agente farmacológicamente activo adicional.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un alquilo C₁₋₄ unido mediante un átomo de oxígeno.

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

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

El término "amino" se refiere a -NH₂.

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

La expresión "enantioméricamente puro de manera sustancial" se refiere a una pureza enantiomérica superior a un 90% para un estereocentro concreto. 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 como estereoisómeros, tales estereoisómeros podrán ser enantioméricamente puros de manera sustancial o, preferentemente, podrán tener una pureza enantiomérica superior a un 97% o, más
5 preferentemente, podrán tener una pureza enantiomérica superior a un 99% en el estereocentro.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención podrán existir como isómeros. Todos los estereoisómeros de los compuestos de la
10 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
15 las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se contempla que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención también incluyen todas las variaciones isotópicas, en las cuales se reemplaza al
20 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.

Las expresiones "los compuestos de la invención", "un compuesto de la invención" y similares incluyen la
25 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
30 realizaciones.

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

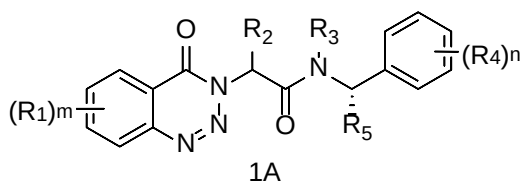
(1a) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 donde G es

5 -CHR₅-.

(1b) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y la realización (1a) donde R₅ es alquilo C₁₋₄.

(1c) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y la realización (1a) donde R₅ es metilo.

10 (1d) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1b) y (1c) donde el compuesto es enantioméricamente puro de manera sustancial y tiene la configuración estereoquímica representada mediante la fórmula 1A,



15

(1e) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c) y (1d) donde R₂ es hidrógeno.

20 (1f) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1e) donde R₃ es hidrógeno.

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

25 (1h) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 0.

(1i) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 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,
5 trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(1j) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo
10 constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.

(1k) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ se selecciona a partir del grupo
15 constituido por ciano, hidroxilo, amino, fluorometoxi y trifluorometoxi.

(1l) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 1 y R₄ es trifluorometoxi.

20 (1m) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 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 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f)
25 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.

(1o) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f)
30 y (1g) donde n es 2 y R₄ se selecciona cada vez

independientemente a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi.

(1p) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R_4 se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por ciano, hidroxilo, amino, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

(1q) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d), (1f) y (1g) donde n es 2 y R_4 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 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1.

(1s) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1 y R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo y trifluorometoxi.

(1t) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1a), (1b), (1c), (1d) y (1f) donde m es 1 y R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y trifluorometilo.

(1u) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 y las realizaciones (1r), (1s) y (1t) donde n es 0.

(1v) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 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.

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

(1y) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 1 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.

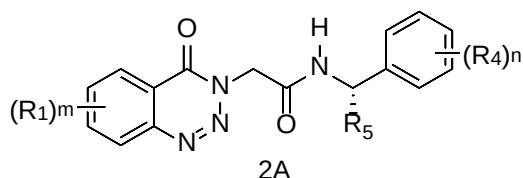
(2a) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R₅ es alquilo C₁₋₄.

(2b) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R₅ se selecciona a partir del grupo constituido por metilo, etilo e isopropilo.

(2c) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 donde R₅ es metilo.

(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 mediante la fórmula 2A,



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

(2f) Una realización se refiere a los compuestos de las realizaciones (2a), (2b), (2c), (2d) y (2e) donde n es 1 y R₄ es trifluorometoxi.

(2j) Una realización se refiere a los compuestos de las realizaciones (2a), (2b), (2c), (2d) y (2e) donde n es 2 y R₄ 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.

(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 los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) donde m es 1 y R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C₁₋₄, alcoxí C₁₋₄, trifluorometilo y trifluorometoxi.

(2n) Una realización se refiere a los compuestos de fórmula 2 y las realizaciones (2a), (2b), (2c) y (2d) donde

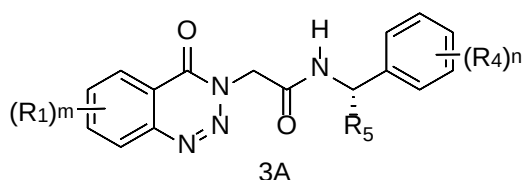
m es 1 y R_1 se selecciona a partir del grupo constituido por halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y trifluorometilo.

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

5 (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.

10 (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 mediante la fórmula 3A:



15

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

20 (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.

25 (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 R_4 se selecciona cada vez independientemente a partir del grupo constituido por

ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} , fluorometoxi y trifluorometoxi.

(3i) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 2 y R_4 se selecciona cada vez
5 independientemente a partir del grupo constituido por alquilo C_{1-4} , fluorometoxi y trifluorometoxi.

(3j) Una realización se refiere a los compuestos de la realización (3f) donde n es 2 y R_4 se selecciona cada vez
independientemente a partir del grupo constituido por
10 alquilo C_{1-4} 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.

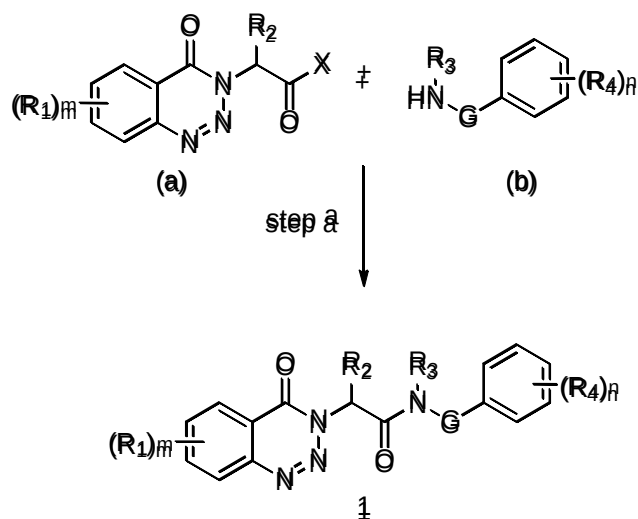
Otra realización se refiere a una sal
15 farmacéuticamente aceptable de cada una de las realizaciones anteriores, específicamente, la fórmula 1, fórmula 2, fórmula 3, realizaciones (1a)-(1z), realizaciones (2a)-(2n) y realizaciones (3a)-(3k).

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

Todos los compuestos de la invención se pueden preparar mediante varios procedimientos, algunos de los cuales se describen posteriormente. A menos que se indique
25 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
30 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, cristalización y similares. 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.

Esquema A



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 R_1 , R_2 y m son

tal como se desean en el compuesto final de fórmula 1 o dan lugar a R_1 y R_2 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
 5 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 R_3 , R_4 , G y n son tal como se
 10 desean en el compuesto final de fórmula 1 o dan lugar a R_3 y R_4 tal como se desean en el producto final de fórmula 1. Los 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
 15 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
 20 hexafluorofosfato 2-(1H-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-
 25 (dimetilamino)piridina, 1-hidroxibenzotriazol y similares 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,
 30 dimetilacetamida, THF y similares. 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
5 obtener los compuestos de fórmula 1. Tales reacciones incluyen la hidrólisis, oxidación, reducción, alquilación, amidaciones, sulfonaciones y similares.

Asimismo, en un paso opcional que no se muestra, los compuestos de fórmula 1 que portan grupos ácidos o básicos
10 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 no limitantes y representan realizaciones específicas de la presente invención.

15 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
20 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: CDCl_3 (cloroformo deuterado), DMSO-d_6 (sulfóxido de dimetilo deuterado) y CD_3OD (metanol deuterado o
25 metanol- d_4). 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
30 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 µm, 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 µm, 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 (p. ej., GeneVac™), evaporadores rotatorios, matraz evacuado, liofilización, etc.

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-oxobenzo[d][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(4H)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 8-fluoro-1H-benzod[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(4H)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 5-fluoro-1H-benzod[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(4H)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-metoxi-1H-benzod[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-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 1 utilizando 6-cloro-1H-

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

5 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%).

10 Preparación 7: Ácido 2-(8-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 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%).

15 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
20 título como un sólido tostado (98 mg, 40%).

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*-
25 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

30 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

5 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%).

10 Preparación 12: Ácido 2-(7-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 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%).

15 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
20 título como un sólido tostado (71 mg, 29%).

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*-
25 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

30 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

5 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

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%).

15 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

20 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

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

30 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.

A una solución agitada de THF (200 mL) se añadió LiAlH₄ (7.42 g, 195 mmol) en porciones a 0 °C. A
5 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
10 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%).

15 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-
20 bromo-4,5-dimetiltiofen-3-il)metanol como un aceite, que se utilizó sin una purificación adicional (5.2 g, 93%).

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
25 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-
30 dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo como un sólido blanco (4 g, 74%).

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.

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(6H)-ona como un sólido blanco (1.2 g, 47%).

A una suspensión de 2,3-dimetiltieno[2,3-d]piridazin-7(6H)-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(7H)-il)acetato de etilo (1.5 g, 60% de rendimiento) como un sólido blanco.

A una solución de 2-(2,3-dimetil-7-oxotieno[2,3-d]piridazin-6(7H)-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

Se añadió *n*-butyllitio (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%).

Se añadió 1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanona (500 mg, 2.251 mmol) a una solución de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (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-sulfinamida 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-sulfinamida (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 21: (S)-1-(4-Cloro-2-metoxifenil)propan-2-amina

Se agitó una solución de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ona (2.7 g, 13.59 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.28 g, 35.3 mmol) y tetraetoxititanio (4.0 g, 17.65 mmol) en THF (120 mL) a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. (50 mL) y se filtró sobre un lecho de Celite™. El filtrado se concentró, se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación en cromatografía en columna flash, eluyendo con éter de

petróleo en EtOAc (de 100:1 a 10:1) proporcionó (*S,Z*)-*N*-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.8 g, 68%) como un aceite.

A una solución de (*S,Z*)-*N*-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.3 g, 10.93 mmol) en THF (20 mL) se añadió NaBH₄ (0.620 g, 16.40 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto crudo. La purificación en cromatografía en columna flash, eluyendo con éter de petróleo en EtOAc (de 100:1 a 10:1) proporcionó (*S*)-*N*-((*R*)-1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida como un aceite (430 mg, 13% de rendimiento).

A una solución de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.6 g, 5.27 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (10.5 mL, 42.1 mmol, 4 M en MeOH) a 0 °C, a continuación 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 (1.2 g, 97%) como un sólido blanco.

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-sulfinamida (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
 5 (*R,Z*)-*N*-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida 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-sulfinamida
 10 (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
 15 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-sulfinamida 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-sulfinamida (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
 25 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-
 30 d]piridazin-6(7*H*)-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(7*H*)-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(7*H*)-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(7*H*)-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 ^3H_3CI o reactivos similares para obtener (S)-N-(1-(2-cloro-4-
 5 $[^3H]_3$ metoxifenil)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,
 10 14.0 mmol) en DCM se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (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 h. Se añadieron agua, DCM y Celite™ a la mezcla. Después de agitar durante 10 min, se filtró la mezcla a
 15 través de Celite™ y la masa retenida sobre el filtro se lavó con DCM. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (5-10% de EtOAc: heptanos) para obtener (S,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-
 20 sulfinamida como un aceite incoloro (3.0 g, 73%).

La (S,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)bencilideno)propano-2-sulfinamida (1 g, 3.4 mmol) se combinó en THF (10 mL) y se enfrió hasta -78 °C en nitrógeno. Se añadió cloruro de etilmagnesio (8.5 mL,
 25 8.5 mmol) gota a gota. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se añadió una solución de cloruro de amonio saturada y se permitió que la mezcla se calentara hasta 0 °C antes de la extracción con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se
 30 concentraron. La purificación por cromatografía flash proporcionó (S)-2-metil-N-((S)-1-(4-

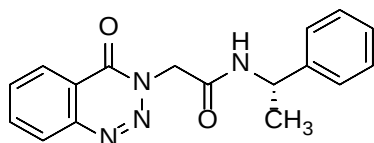
(trifluorometoxi)fenil)propil)propano-2-sulfinamida como un sólido blanquecino (740 mg, 67%).

A una solución de (S)-2-metil-N-((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)propano-2-sulfinamida (740 mg, 2.3 mmol) en MeOH (2 mL) se 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 %).

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

El compuesto del título se preparó de manera similar a la de la Preparación 25 utilizando 4-(trifluorometil)benzaldehído para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (570 mg, 99%).

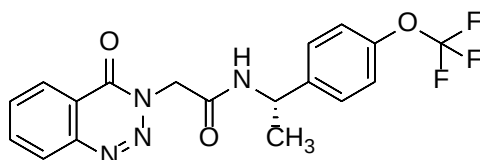
Ejemplo 1: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-feniletal)acetamida



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 μ L). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-feniletanamina (11 μ L, 0.088 mmol) y DIPEA (64 μ L, 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 -

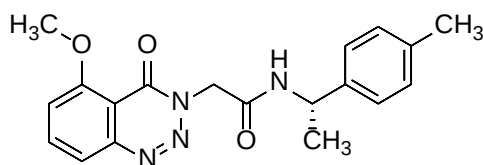
4.99 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 4 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (td, $J=7.8$, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.80 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 309.9.

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



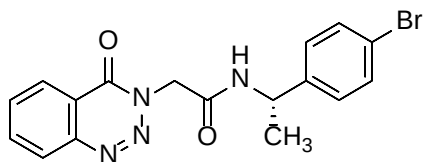
A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (15 mg, 0.073 mmol), HOBT (15 mg, 0.095 mmol) y EDC (21 mg, 0.110 mmol) se añadió DMF (244 μ L). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (18 μ L, 0.088 mmol) y DIPEA (64, 0.366 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.

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



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). 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.

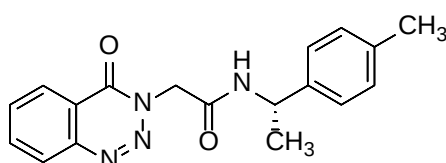
Ejemplo 4: (S)-N-(1-(4-bromofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



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 µL). Después de agitar a TA durante 5 min, se añadieron (S)-1-(4-bromofenil)etanamina (17 µL, 0.117 mmol) y DIPEA (85 µL, 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

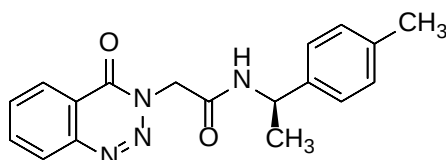
rendimiento). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.26 - 7.32 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.07 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.29 (m, 2 H), 8.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 386.8, 388.8.

Ejemplo 5: (S)-2-(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-(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, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0.

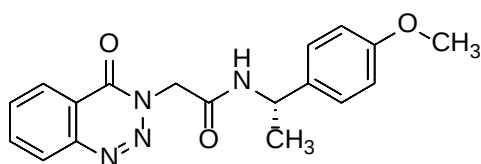
Ejemplo 6: (R)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(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, $\text{DMSO}-d_6$)

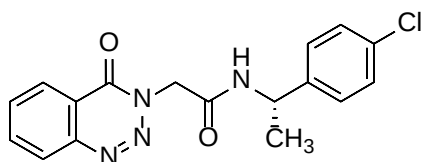
δ ppm 1.37 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 4.86 - 4.95 (m, 1 H), 5.01 - 5.11 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H);
 5 ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

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



El compuesto del título se preparó de manera similar a
 10 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
 15 (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.

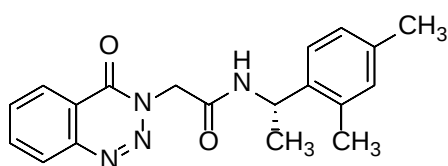
Ejemplo 8: (S)-N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida
 20



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-(4-
 25 clorofenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 40%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-

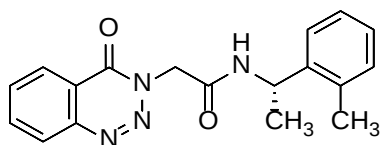
d_6) δ ppm 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 4.93 (quin, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 4 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.12 (ddd, $J=8.4$, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 342.9, 345.0.

Ejemplo 9: (S)-N-(1-(2,4-dimetilfenil)etil)-2-(4-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-(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.

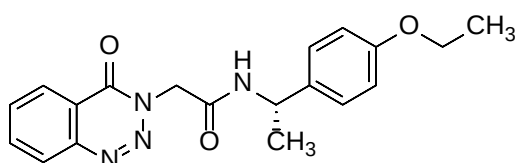
Ejemplo 10: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*o*-toliletil)acetamida



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-(*o*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (1 mg, 4%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ

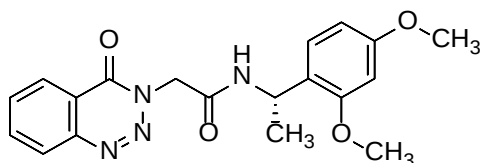
ppm 1.36 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (d, $J=2.4$ Hz, 2 H), 5.09 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 8.80 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

Ejemplo 11: (S)-N-(1-(4-etoxifenil)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-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.

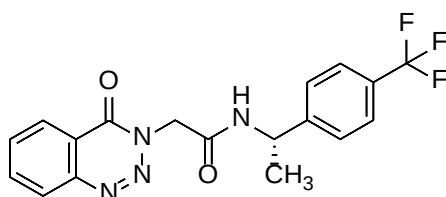
Ejemplo 12: (S)-N-(1-(2,4-dimetoxifenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



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-(2,4-dimetoxifenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.2 mg, 64%). ^1H RMN (500

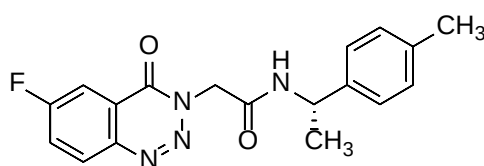
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.06 (s, 2 H), 5.14 (quin, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.49 - 6.53 (m, 2 H), 6.49 - 6.52 (m, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.95 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.11 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.28 (m, 2 H), 8.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+Na]^+$ 390.9.

Ejemplo 13: (S)-2-(4-oxobenzo[d][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-oxobenzo[d][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.

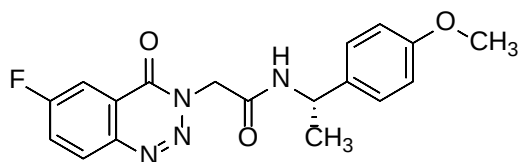
Ejemplo 14: (S)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-

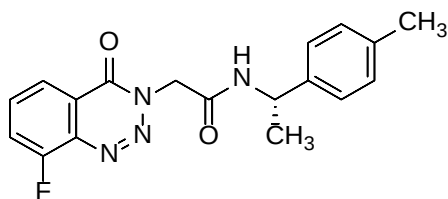
oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.4 mg, 77%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.10 - 7.24 (m, 4 H), 7.96 - 8.03 (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-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



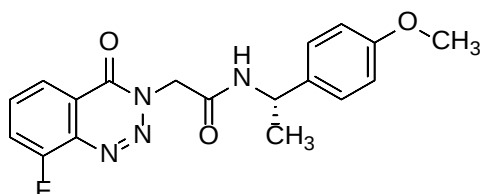
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (18.6 mg, 58%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 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-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida



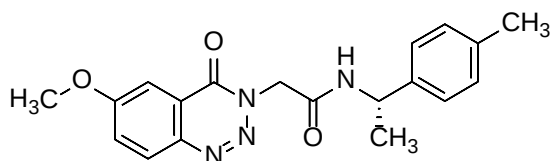
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (13.0 mg, 43%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3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



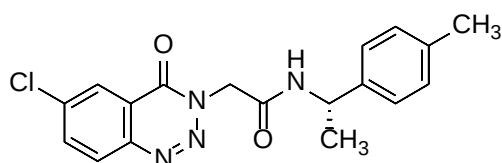
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (22.4 mg, 70%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *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.

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



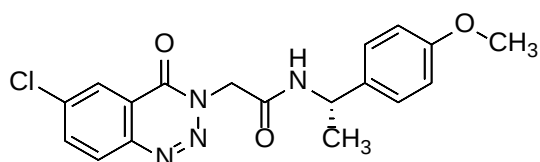
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (18.1 mg, 60%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 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-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida



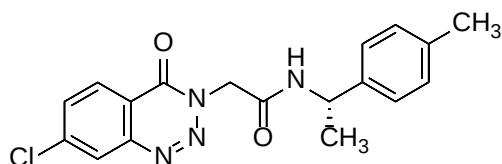
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-cloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (15.6 mg, 52%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 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-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-cloro-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 (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.

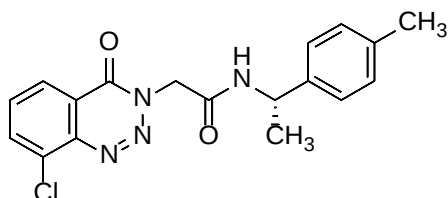
15 Ejemplo 21: (S)-2-(7-cloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-cloro-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 (15.3 mg, 51%). ¹H RMN (500 MHz, 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),

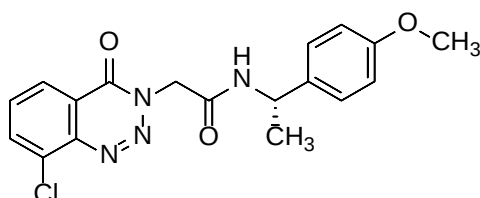
8.25 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 357.0, 358.9.

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



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%). ^1H RMN (500 MHz, 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 $[M, M+2]^+$ 357.0, 358.9.

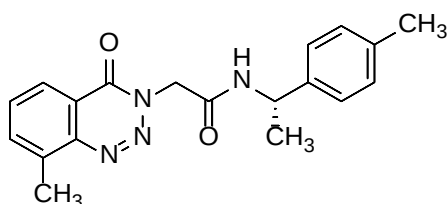
Ejemplo 23: (S)-2-(8-cloro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



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%). ^1H RMN (500 MHz,

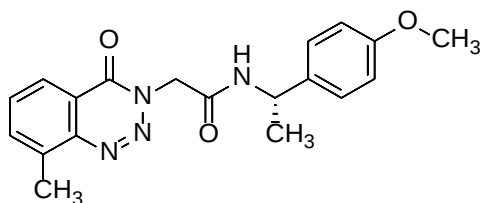
DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.87 - 7.94 (m, 1 H), 8.22 (ddd, $J=18.4, 7.9, 1.5$ Hz, 2 H), 8.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H);
 5 ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 372.9, 374.9.

Ejemplo 24: (S)-2-(8-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-(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%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ
 15 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 $[M+H]^+$ 337.0.

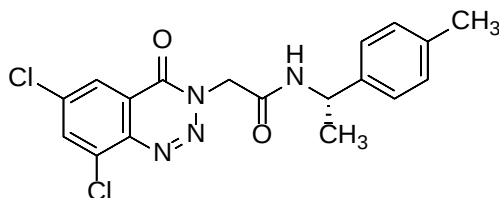
20 Ejemplo 25: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)etil)-2-(8-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metil-4-

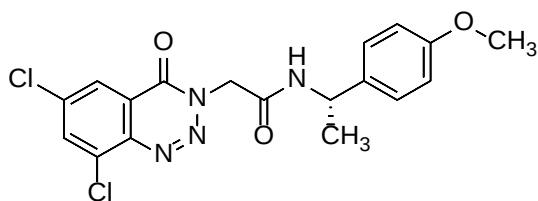
oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 19%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 3.71 - 3.75 (m, 3 H), 4.90 (quin, *J*=7.3 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J*=2.4 Hz, 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.

10 Ejemplo 26: (S)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida



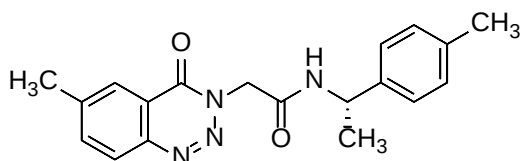
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.1 mg, 42%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 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.

25 Ejemplo 27: (S)-2-(6,8-dicloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)acetamida



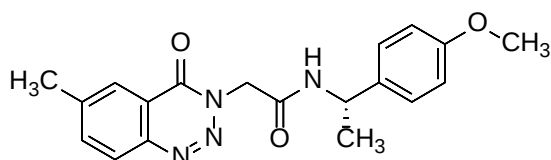
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dicloro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.2 mg, 55%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 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-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-*N*-(1-*p*-toliletil)acetamida



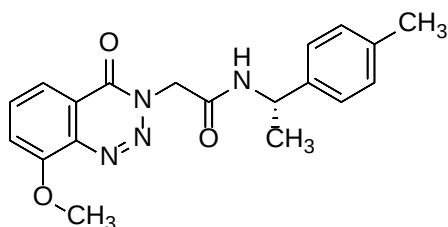
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (9.1 mg, 30%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 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-oxobenzo[d][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-(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.

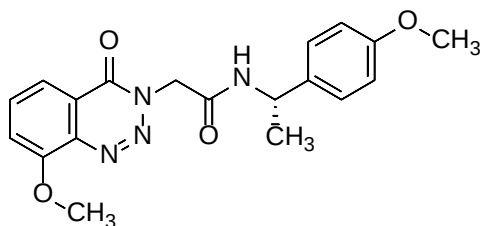
Ejemplo 30: (S)-2-(8-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



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

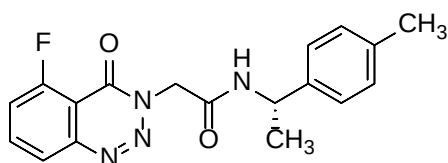
(d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.3$, 1.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.76 (m, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 8.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353.0.

Ejemplo 31: (S)-2-(8-metoxi-4-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-(8-metoxi-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 (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.

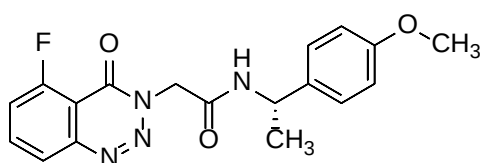
Ejemplo 32: (S)-2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-*p*-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como

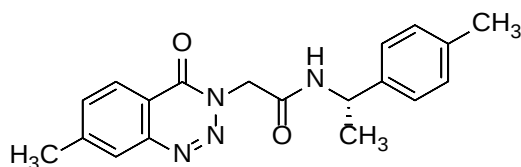
un sólido blanco (11.3 mg, 37%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.24 - 2.29 (m, 4 H), 4.87 - 4.95 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 7.11 - 7.15 (m, 2 H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.71 - 7.78 (m, 1 H), 8.03 - 8.14 (m, 2 H), 8.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.0.

Ejemplo 33: (S)-2-(5-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-(5-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 (8.4 mg, 26%). ^1H 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), 4.84 - 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.9.

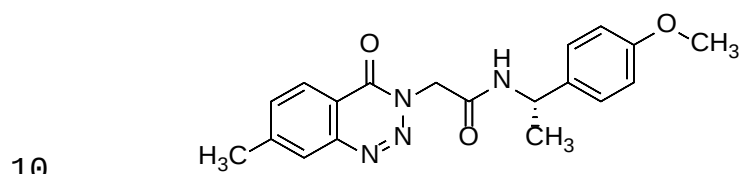
Ejemplo 34: (S)-2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-

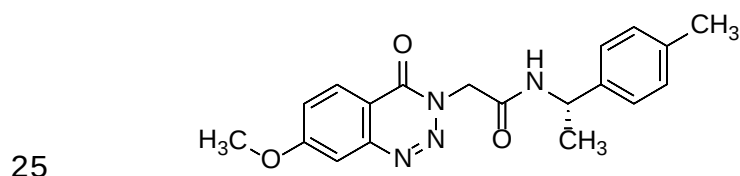
tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (28.2 mg, 92%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 4.90 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 5.04 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 2 H), 7.77 (d, $J=7.8$ 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 359.0.

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



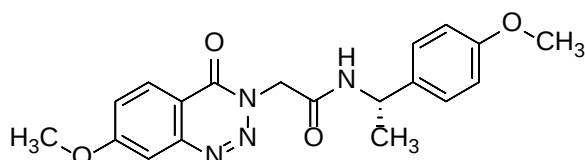
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (24.1 mg, 75%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.00 - 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.0.

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



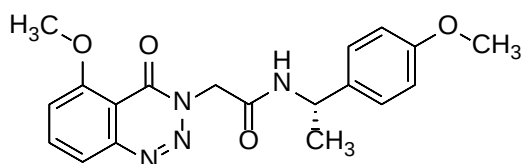
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(p-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.3 mg, 78%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.32 - 1.40 (m, 3 H), 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



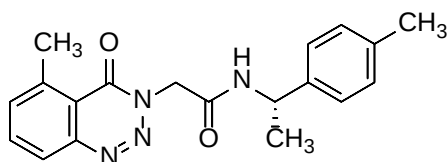
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (20.6 mg, 66%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=7.3 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.

Ejemplo 38: (S)-2-(5-metoxi-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-(5-metoxi-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 (4.2 mg, 13%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-
10 d₆) 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.

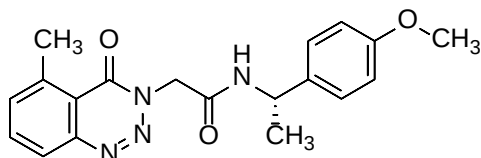
15 Ejemplo 39: (S)-2-(5-metil-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-toliletil)acetamida



20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-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 (1.2 mg, 4%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ
25 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.

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

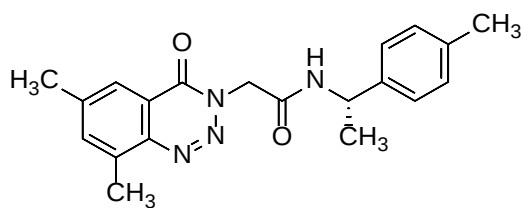


5

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-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 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.

15

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



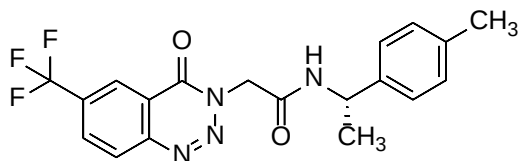
20

El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6,8-dimetil-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 (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

25

Cc1cc(C)c2c(c1)c(=O)n[nH]2C(=O)N[C@H](C)c3ccc(OC)cc3

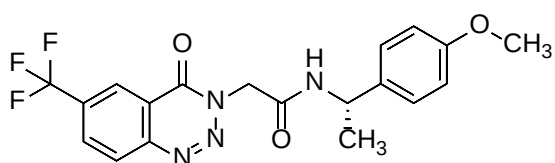
Ejemplo 43: (S)-2-(4-oxo-6-fluorometil)benzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-p-etil)acetamida



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(4*H*)-il)acético y

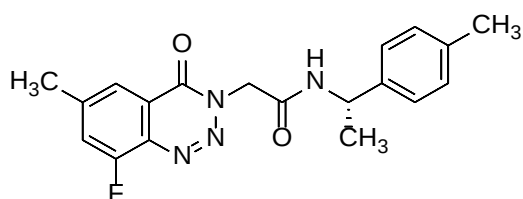
(S)-1-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.8 mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.26 - 2.28 (m, 3 H), 4.91 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 8.41 - 8.53 (m, 3 H), 8.75 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 391.0.

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



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(4*H*)-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.

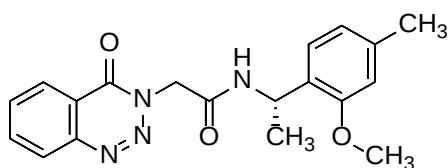
Ejemplo 45: (S)-2-(8-fluoro-6-metil-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)-*N*-(1-(*p*-tolil)etil)acetamida



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(4*H*)-il)acético y (S)-1-(*p*-

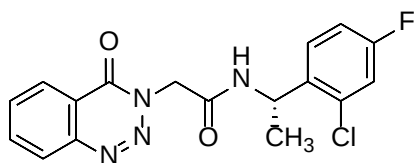
tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (25.5 mg, 57%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.90 (quin, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 2 H), 8.72 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.4.

Ejemplo 46: (S)-N-(1-(2-metoxi-4-metilfenil)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-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, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.2.

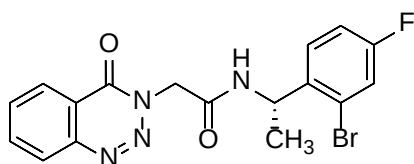
Ejemplo 47: (S)-N-(1-(2-cloro-4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-

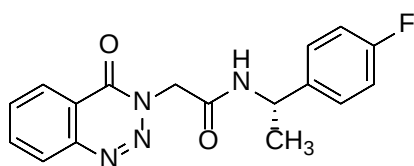
cloro-4-fluorofenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (30.1 mg, 57%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.19 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.27 (td, *J*=8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J*=8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J*=8.8, 6.3 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.

Ejemplo 48: (S)-N-(1-(2-bromo-4-fluorofenil)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-(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.

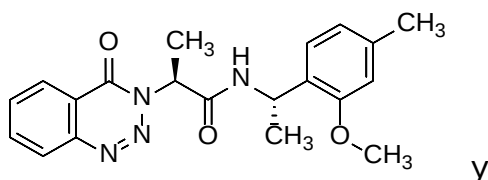
Ejemplo 49: (S)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



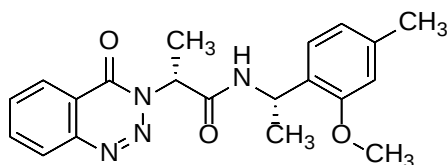
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-

oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-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.

Ejemplo 50: (S)-*N*-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida



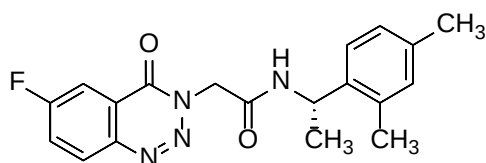
Ejemplo 51: (R)-*N*-((S)-1-(2-metoxi-4-metilfenil)etil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)propanamida



A un vial que contenía ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-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 µL). 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 µL, 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

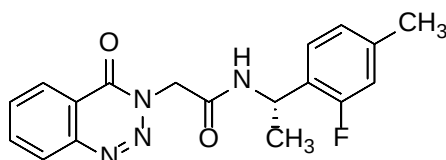
retención 1.62 min: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.25
 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.70 - 1.77 (m, 3 H), 2.26 (s, 2 H),
 3.13 - 3.19 (m, 3 H), 3.75 (s, 4 H), 5.13 (quin, $J=7.1$ Hz,
 1 H), 5.60 (c, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H),
 5 6.76 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.89 - 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2; Tiempo de
 retención 2.72 min: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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),
 10 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
 15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2.

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



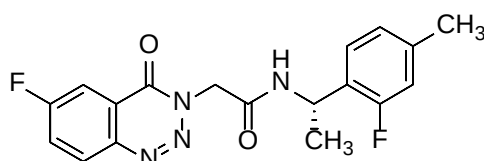
El compuesto del título se preparó de manera similar a
 20 la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2,4-dimetilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.6 mg, 74%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.23 (s, 3 H),
 25 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.3.

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



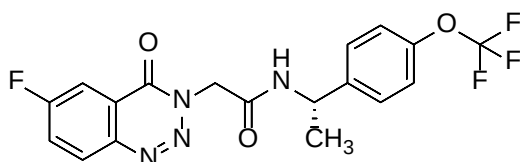
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (23.4 mg, 71%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=7.3 Hz, 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-(1-(2-fluoro-4-metilfenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



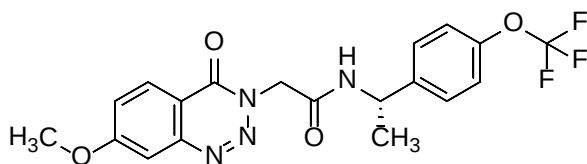
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-metilfenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13.6 mg, 42%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J*=6.8 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



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-(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.

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

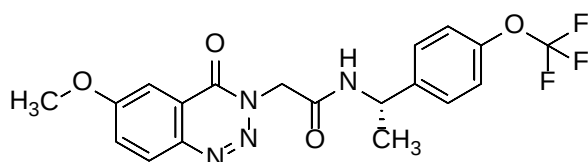


20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (21.8 mg, 81%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 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

25

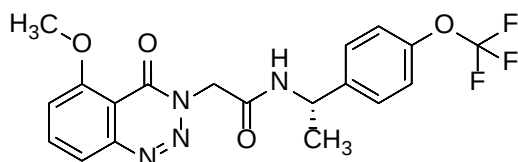
H), 8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 8.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 423.4.

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



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-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.3 mg, 64%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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.

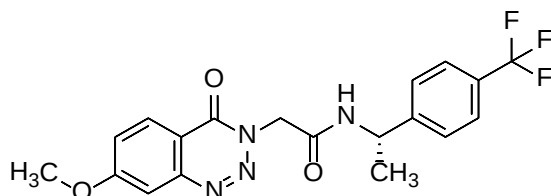
Ejemplo 58: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida



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(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, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 3.93 (s,

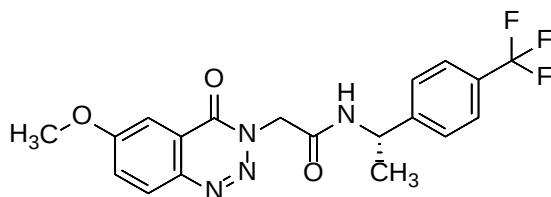
3 H), 4.93 - 5.00 (m, 3 H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 8.00 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 423.3.

Ejemplo 59: (S)-2-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][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-(7-metoxi-4-oxobenzo[d][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, $\text{DMSO}-d_6$) 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.

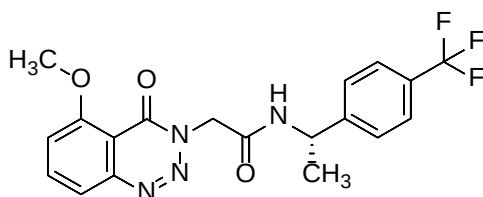
Ejemplo 60: (S)-2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-metoxi-4-oxobenzo[d][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, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.4.

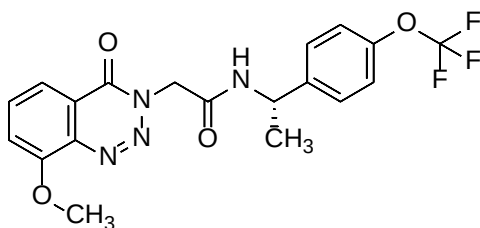
Ejemplo 61: (S)-2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida



10

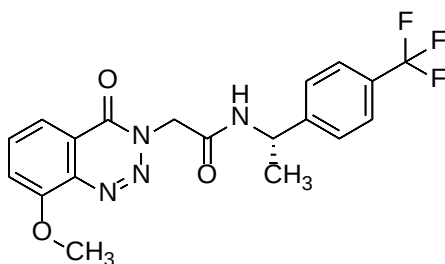
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.9 mg, 50%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.4.

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



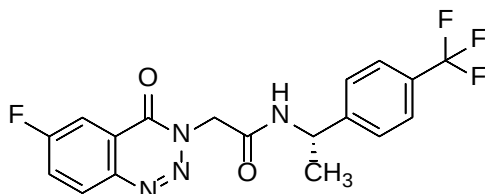
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (4.8 mg, 18%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 (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* [M+H]⁺ 423.3.

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



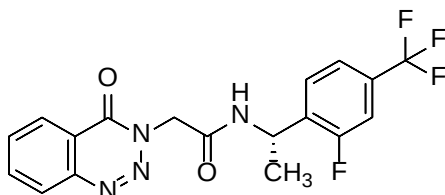
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 4 utilizando ácido 2-(8-metoxi-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (2.6 mg, 10%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (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* [M+H]⁺ 407.3.

Ejemplo 64: (S)-2-(6-fluoro-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 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, 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* [M+H]⁺ 395.3.

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

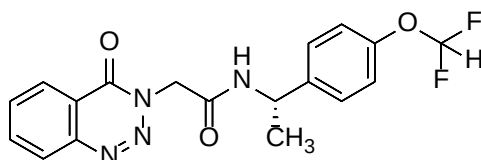


20 El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.3 mg, 60%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (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),

25

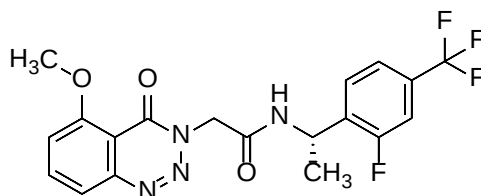
7.92 - 7.98 (m, 1 H), 8.11 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 9.02 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 395.6.

Ejemplo 66: (S)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)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-oxobenzotriazin-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, 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.

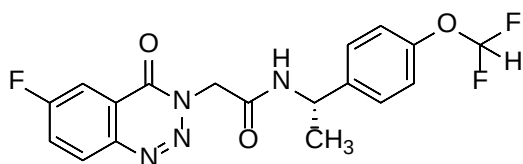
Ejemplo 67: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzotriazin-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%).

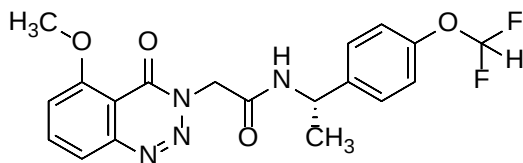
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.97 - 5.02 (m, 2 H), 5.16 (quin, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.57 - 7.72 (m, 4 H), 7.99 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.97 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 425.4.

Ejemplo 68: (*S*)-*N*-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acético y (*S*)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.1 mg, 55%).
¹H RMN (500 MHz, 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.

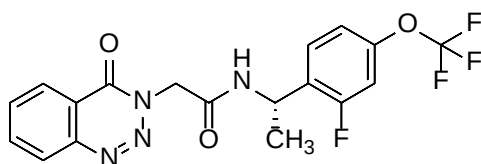
Ejemplo 69: (*S*)-*N*-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)-2-(5-metoxi-4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-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, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H),

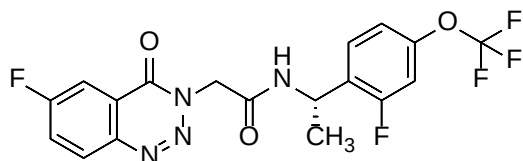
3.93 (s, 3 H), 4.89 - 5.00 (m, 3 H), 7.01 - 7.41 (m, 2 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 7.99 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 405.4.

5 Ejemplo 70: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)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(4*H*)-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, 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.

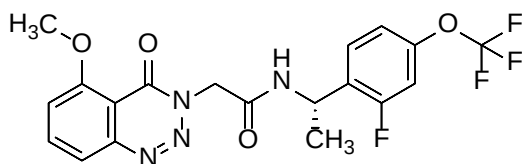
20 Ejemplo 71: (S)-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-(6-fluoro-4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(6-fluoro-4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-

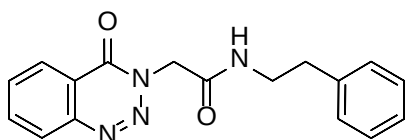
fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7.8 mg, 33%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 5.09 (s, 2 H), 5.10 - 5.17 (m, 1 H), 7.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 7.55 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.95 - 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-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acetamida



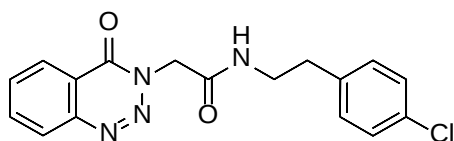
El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(5-metoxi-4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)acético y (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (11.8 mg, 49%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 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.

Ejemplo 73: 2-(4-oxobenzotriazin-3(4H)-il)-N-fenetilacetamida



A una solución de ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (25 mg, 0.122 mmol) en DCM (406 µL) se añadieron 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (21 µL, 0.244 mmol). Se permitió que la mezcla se agitara a TA durante 45 min y a continuación se añadió a una solución de 2-feniletanamina (15 µL, 0.122 mmol) y trietilamina (19 µL, 0.134 mmol) en 400 µL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La purificación mediante HPLC, Método A proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (11.1 mg, 30%).
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.73 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 3.29 - 3.34 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.20 - 7.33 (m, 5 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.41 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 309.9.

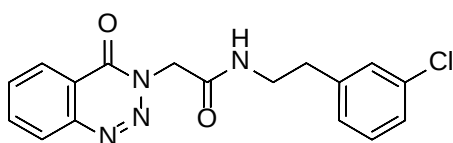
Ejemplo 74: *N*-(4-clorofenetil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



A una solución de ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (25 mg, 0.122 mmol) en DCM (406 µL) se añadieron 1 gota de DMF y cloruro de oxalilo (21 µL, 0.244 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 45 min y a continuación se añadió a una solución de 2-(4-clorofenil)etanamina (17 µL, 0.122 mmol) y trietilamina (19 µL, 0.134 mmol) en 400 µL de DCM. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un 0-70% de EtOAc en heptanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (5.2 mg, 13%).

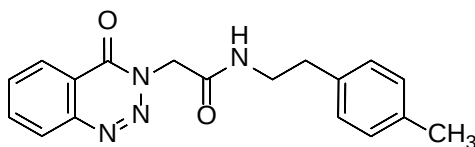
^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.73 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.33 - 7.37 (m, 2 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.12 (td, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.39 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 342.9, 344.9.

Ejemplo 75: *N*-(3-clorofenetil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 74 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y 2-(3-clorofenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (8.4 mg, 20%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.75 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.18 - 7.35 (m, 4 H), 7.96 (td, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H), 8.12 (td, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.41 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}, \text{M}+2]^+$ 342.9, 344.9.

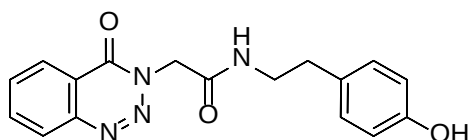
Ejemplo 76: *N*-(4-metilfenetil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 73 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y 2-(*p*-tolil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (5.5 mg, 14%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.26 (s, 3 H), 2.68 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.25 - 3.31 (m,

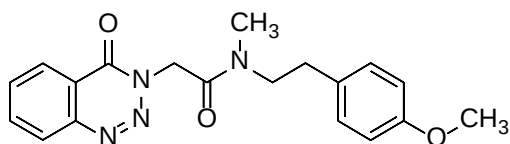
2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.10 (s, 4 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.12 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 2 H), 8.37 - 8.42 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

Ejemplo 77: *N*-(4-hidroxifenetil)-2-(4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 1 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acético y 4-(2-aminoetil)fenol para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (26.7 mg, 68%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.59 - 2.64 (m, 2 H), 3.22 - 3.25 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 6.65 - 6.71 (m, 2 H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 2 H), 8.37 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 9.15 - 9.19 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 325.0.

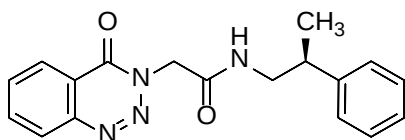
Ejemplo 78: *N*-(4-metoxifenetil)-*N*-metil-2-(4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 4 utilizando ácido 2-(4-oxobenzotriazin-3(4*H*)-il)acético y 2-(4-metoxifenil)-*N*-metiletanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (15.2 mg, 59%). Mezcla de rotámetros: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.66 - 2.73 (m, 1 H), 2.83 - 3.10 (m, 4 H), 2.90 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.63 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.70 - 3.76 (m, 3

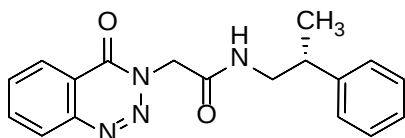
H), 5.11 - 5.34 (m, 2 H), 6.82 - 6.88 (m, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 7.12 - 7.16 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.92 - 8.01 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 8.21 - 8.30 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353.9.

5 Ejemplo 79: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)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)-2-fenilpropan-1-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (12.5 mg, 53%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.89 (sxt, $J=7.1$ Hz, 1 H), 3.24 (dd, $J=7.1, 6.1$ Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.17 - 7.34 (m, 5 H), 7.92 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 2 H), 8.36 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

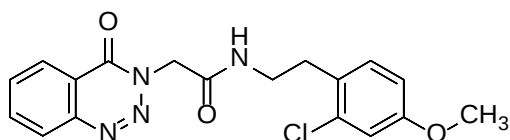
Ejemplo 80: (R)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida



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)-2-fenilpropan-1-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (13.1 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 3.22 - 3.26 (m, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 7.17 - 7.34 (m, 5

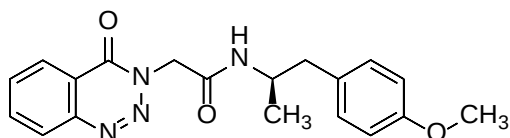
H), 7.96 (td, $J=7.6$, 1.5 Hz, 1 H), 8.12 (ddd, $J=8.4$, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.22 - 8.29 (m, 2 H), 8.36 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 323.0.

Ejemplo 81: *N*-(2-cloro-4-metoxifenetil)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-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(4*H*)-il)acético y 2-(2-cloro-4-metoxifenil)etanamina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (16.6 mg, 61%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.25 - 3.30 (m, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.99 (s, 2 H), 6.87 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, $J=2.9$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.93 - 8.00 (m, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 2 H), 8.42 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M, M+2]^+$ 373.0, 374.9.

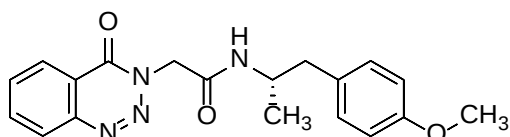
Ejemplo 82: (*R*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acetamida



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 2 utilizando ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4*H*)-il)acético y (*R*)-1-(4-metoxifenil)propan-2-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (17.9 mg, 70%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.53 - 2.72 (m, 2 H), 3.70 - 3.74 (m, 3 H), 3.91 (spt, $J=6.8$ Hz, 1 H),

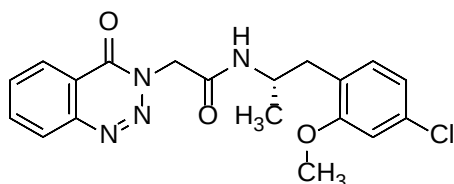
4.92 - 5.02 (m, 2 H), 4.97 (d, $J=4.9$ Hz, 2 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 8.12 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354.0.

- 5 Ejemplo 83: (S)-N-(1-(4-metoxifenil)propan-2-il)-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-metoxifenil)propan-2-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (14.1 mg, 55%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.53 - 2.74 (m, 2 H), 3.70 - 3.74 (m, 3 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 4.92 - 5.02 (m, 2 H), 6.81 - 6.88 (m, 2 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 7.96 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.5$ Hz, 1 H), 8.12 (td, $J=7.6, 1.5$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 353.9.

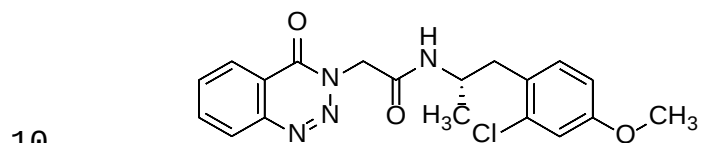
- 20 Ejemplo 84: (S)-N-(1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



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-cloro-2-metoxifenil)propan-2-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (19.7 mg, 70%).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.67 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.78 - 3.82 (m, 3 H), 3.97 - 4.07 (m, 1 H), 4.89 - 4.99 (m, 2 H), 6.92 (dd, *J*=7.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (td, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.22 - 8.28 (m, 2 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 386.9, 389.0.

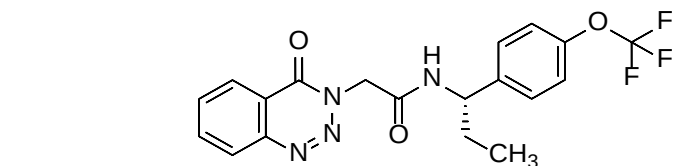
Ejemplo 85: (S)-N-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-il)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acetamida



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-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-2-amina·HCl para obtener el compuesto del título como un sólido tostado (32.5 mg, 36%).

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.75 - 2.78 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.89 - 5.02 (m, 2 H), 6.86 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 8.12 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 8.21 - 8.31 (m, 3 H); ESI-MS *m/z* [M, M+2]⁺ 386.9, 388.9.

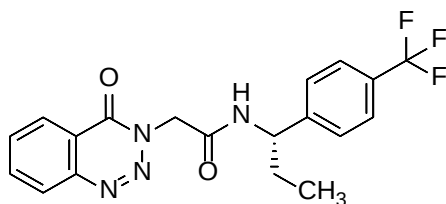
Ejemplo 86: (S)-2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)-N-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)propil)acetamida



Una mezcla de ácido 2-(4-oxobenzod[1,2,3]triazin-3(4H)-il)acético (23 mg, 0.11 mmol), clorhidrato (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 *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (26 mg, 0.135 mmol) y 1*H*-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, a continuación se purificó mediante HPLC, Método A para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (16 mg, 35%). ¹H RMN (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.

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



El compuesto del título se preparó de manera similar a la del Ejemplo 87 utilizando clorhidrato de (*S*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (19 mg, 56%). ¹H RMN (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.

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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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.

30 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
5 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
10 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,
15 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
20 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, la invención proporciona un
25 método para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, se proporciona un compuesto de la invención para su uso como
30 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 asociado con GPR139 descrito en la presente. Los compuestos de la invención son agonistas de GPR139 para tratar 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 asociado con GPR139" incluye afecciones, trastornos y enfermedades en las cuales un agonista de GPR139 podrá 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 asociado con GPR139" incluye específicamente, pero sin carácter limitante, trastornos del SNC tales como la esquizofrenia, trastorno del espectro 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 postraumático, toxicomanía, drogadicción, trastornos de la alimentación, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad incluido el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno de ansiedad social, dolor, fibromialgia y otros trastornos mencionados en la presente, entre otros.

La esquizofrenia es un trastorno crónico, grave e inhabilitante caracterizado en parte por síntomas negativos, tales como afectividad aplanada, déficits en la interacción social, anhedonia, abulia y alogia, y por un deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (DCAS) tal como el deterioro en la atención, memoria de trabajo, función ejecutiva y cognición social. El trastorno del espectro autista está constituido por un grupo de discapacidades del desarrollo que pueden provocar dificultades sociales, de comunicación y de comportamiento significativas (comportamiento estereotipado y repetitivo). Debido a los efectos favorecedores del aspecto social que se esperan de los agonistas de GPR139, los presentes compuestos podrán tratar la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye la esquizofrenia.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye el trastorno del espectro autista.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye la adicción. Algunos ejemplos incluyen la adicción a la nicotina, el alcohol y/o la cocaína.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye el trastorno bipolar.

En particular, la expresión "enfermedad, trastorno o afección asociado con GPR139" incluye la depresión, tal como el trastorno depresivo mayor.

Los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión
5 "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
10 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
15 "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
20 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, anfibios y similares. Se sobreentiende que un paciente más concreto es un ser humano. Asimismo, los
25 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
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 intervalo de peso.

Los compuestos de la invención se podrán combinar con uno o más compuestos o terapias farmacológicamente activos diferentes para el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o afecciones para los cuales esté indicado
30 GPR139 y se podrán administrar de manera simultánea, secuencial o por separado combinados con uno o más

compuestos o terapias para tratar una enfermedad, trastorno o afección particular asociado con GPR139.

Por ejemplo, en el tratamiento de la esquizofrenia, los compuestos de la invención se podrán administrar combinados con agentes sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, contra la ansiedad, ciclopirrolonas, 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 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona, 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, temazopam, tioridazina, tiotixeno, tracazolato, kanilcipromaína, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, 5 zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem y similares.

También como un ejemplo, 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 15 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 20 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, 25 paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida, venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazopam, clorazepato, diazopam, halazepam, lorazepam, 30 oxazopam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona y similares.

En otro ejemplo más, 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*.

15 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

vorticionalmente 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
5 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 ultracentrífuga 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
10 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.

15 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-
20 (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
25 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
30 segundos a 300 rpm en una centrífuga 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 K_i 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.

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

EJ	K_i	EJ	K_i	EJ	K_i	EJ	K_i	EJ	K_i
1	1621	21	173	41	10	61	26	81	117
2	119	22	110	42	179	62	240	82	NT
3	48	23	842	43	435	63	352	83	802
4	NT	24	72	44	2531	64	106	84	NT
5	467	25	526	45	85	65	152	85	NT
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	73	NT		
14	182	34	347	54	77	74	1236		
15	909	35	1517	55	42	75	1688		
16	708	36	437	56	218	76	5553		
17	3601	37	1466	57	128	77	NT		
18	58	38	619	58	33	78	NT		
19	189	39	92	59	375	79	NT		
20	551	40	533	60	115	80	4448		

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
5 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
10 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
15 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.

Se eliminó el medio de cultivo de las células y se añadieron 200 μ L 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: Prueba de Interacción social de Balb/c

Los ratones Balb/c jóvenes muestran un déficit natural en los comportamientos sociables cuando se ponen en una situación de laboratorio que los expone a ratones no familiares o de "estímulo" de una raza diferente. La introversión social o el aplanamiento de los comportamientos sociales es una característica de varios trastornos incluidos la esquizofrenia y el autismo. Por lo tanto, este déficit natural observado en los ratones BalbC se podrá utilizar (como un modelo preclínico, no inducido farmacológicamente) para estudiar los potenciales efectos favorecedores del aspecto social de los compuestos destinados a ser utilizados para tratar los aspectos sociales de los trastornos.

Métodos: Los ratones macho Balb/c (4-5 semanas de edad) se aclimataron al cuarto de estudio antes del comienzo de la sesión (1 hora). A continuación, a los animales (n=15/grupo) se les administraron dosis con el
5 vehículo (10 mL/mg) o compuesto de prueba. Después de la administración de la dosis, se devolvieron los ratones a sus jaulas de alojamiento para el tiempo de pretratamiento apropiado. Tras este, los ratones se colocaron individualmente en el área central de la caja de
10 interacción social (IS) y se permitió que la exploraran libremente durante 5 minutos para habituarse a esta. A continuación se retiraron y el ratón C57BL/6 de estímulo emparejado según la edad se colocó en un cilindro Perspex de estímulo confinado en el área izquierda lejana o en el
15 área derecha lejana de la caja IS. Tan pronto como el ratón C57BL/6 de estímulo se coloque en la caja IS el ratón de prueba se colocará de nuevo en el centro de la cámara y se permitirá que corra libremente durante 5 minutos más. Durante todo el tiempo se monitoriza automáticamente la
20 actividad del ratón de prueba mediante un software de rastreo SMART de Panlab. La puntuación (con ocultamiento respecto al tratamiento) de las interacciones por olfateo con el cilindro de estímulo o el cilindro vacío se registran de manera manual. El índice de olfateo (tiempo de
25 olfateo con el cilindro de estímulo-cilindro vacío/tiempo invertido olfateando el cilindro de estímulo + cilindro vacío) se utiliza como la medida clave del comportamiento social. La Tabla C proporciona los resultados de los compuestos ejemplificados en el Ejemplo C.

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	81	117
2	22	22	7	42	37	62	25	82	NT
3	24	23	13	43	45	63	50	83	802
4	24	24	9	44	15	64	13	84	NT
5	9	25	8	45	36	65	21	85	NT
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	73	1303		
14	11	34	7	54		74	21		
15	16	35	42	55	38	75	65		
16	9	36	19	56	37	76	30		
17	27	37	70	57	43	77	NT		
18	10	38	26	58	22	78	80		
19	13	39	6	59	51	79	NT		
20	16	40	9	60	18	80	288		

Tabla C: Índice de olfateo para la prueba de interacción social de Balb/c

Compuesto de prueba	Dosis	Índice de olfateo	EEM
Vehículo	10mL/mg	0.3449	0.08677
Ejemplo 2	0.03mg/kg	0.5363	

	0.3mg/kg 3.0mg/kg	0.6023 0.6116	0.07839 0.06546 0.05989
Vehículo Ejemplo 3	10mL/mg 0.01mg/kg 0.03mg/kg 0.1mg/kg	0.1299 0.2790 0.5185 0.4957	0.06292 0.08543 0.07124 0.05945
Vehículo Ejemplo 5	10mL/mg 0.3mg/kg 3mg/kg 30mg/kg	0.1817 0.4715 0.5756 0.6701	0.1041 0.05589 0.1085 0.04847
Vehículo Ejemplo 13	10mL/mg 0.03mg/kg 0.3mg/kg 3mg/kg	0.2595 0.6017 0.7280 0.2621	0.1788 0.05771 0.04914 0.1557
Vehículo Ejemplo 18	10mL/mg 0.03mg/kg 0.1mg/kg 0.3mg/kg 30mg/kg	0.3016 0.4742 0.5100 0.6531 0.6481	0.1127 0.06643 0.1090 0.05789 0.07488

Ejemplo D Prueba con poli(I:C) de interacción social

Los ratones son animales sociales. La perturbación del acercamiento social y la evitación son síntomas inhabilitantes de la fobia social, ansiedad social,

autismo, esquizofrenia y depresión de los que se pueden obtener modelos en ratones. La prueba con poli(I:C) de interacción social se basa en la libre elección por parte de un ratón sujeto a invertir tiempo interaccionando con ratones que no son familiares o un cilindro vacío. Las crías de madres tratadas con poli(I:C) GD17 mostraron un déficit en la interacción social en esta prueba en comparación con las crías de madres a las que se le había inyectado el vehículo. La corrección de este déficit se podrá utilizar para estudiar los potenciales efectos favorecedores del aspecto social de los compuestos destinados a ser utilizados para tratar los aspectos sociales de los trastornos.

Métodos: Los ratones C57BL/6 (~14-16 semanas de edad) de madres tratadas con poli(I:C) o vehículo se aclimataron al cuarto de estudio antes del comienzo de la sesión (1 hora). A continuación a los animales se les administró la dosis con el vehículo (10 mL/kg) o compuesto de prueba (n=12/grupo). Después de la administración de la dosis, los ratones se devolvieron a sus jaulas de alojamiento para el tiempo de pretratamiento del compuesto apropiado (agudo o pretratado durante 13 días antes de que se realizara la prueba aguda estándar). Tras esto, los ratones se colocaron individualmente en el área central de la caja IS y se permitió que la exploraran libremente durante 2 minutos para habituarse a esta. A continuación se colocó el ratón C57BL/6 de estímulo emparejado según la edad en un cilindro Perspex de estímulo confinado en el área izquierda lejana o en el área derecha lejana de la caja IS. El ratón de prueba podrá a continuación explorar libremente durante 5 minutos más. Durante todo el tiempo se monitoriza automáticamente

la actividad del ratón de prueba mediante un software de rastreo SMART de Panlab. La puntuación (con ocultamiento respecto al tratamiento) de las interacciones por olfateo con el cilindro de estímulo o el cilindro vacío se registran de manera manual. El índice de olfateo (tiempo de olfateo con el cilindro de estímulo-cilindro vacío/tiempo invertido olfateando el cilindro de estímulo + cilindro vacío) se utiliza como la medida clave del comportamiento social.

10 Tabla D: Índice de olfateo para la prueba de interacción social con poli(I:C)

Compuesto de prueba	Cría estudiada	Dosis	Índice de olfateo	EEM
Vehículo	Vehículo	10mL/kg	0.6940	0.03800
Vehículo	Poli(I:C)	10mL/kg	0.3347	0.09289
Ejemplo 2	Poli(I:C)	0.01mg/kg	0.3906	0.07594
Ejemplo 2	Poli(I:C)	0.1mg/kg	0.6183	0.04157
Ejemplo 2	Poli(I:C)	1.0mg/kg	0.5794	0.04119
Vehículo*	Vehículo	10mL/kg	0.7085	0.03369
Vehículo*	Poli(I:C)	10mL/kg	0.3321	0.08627
Vehículo*/Ejemplo 2	Poli(I:C)	0.01mg/kg	0.6308	0.04213
Ejemplo 2*/Ejemplo 2	Poli(I:C)	0.1mg/kg	0.5910	0.06561
Vehículo	Vehículo	10mL/kg	0.6002	0.05238
Ejemplo 5	Vehículo	30mg/kg	0.6104	0.04409
Vehículo	Poli(I:C)	10mL/kg	0.4103	0.06206
Ejemplo 5	Poli(I:C)	0.3mg/kg	0.5410	0.02821
Ejemplo 5	Poli(I:C)	3mg/kg	0.5897	0.05552
Ejemplo 5	Poli(I:C)	30mg/kg	0.6232	0.06749
Vehículo	Vehículo	10mL/kg	0.6873	0.04139
Vehículo	Poli(I:C)	10mL/kg	0.3263	0.05871

Ejemplo 18	Poli(I:C)	0.3mg/kg	0.5200	0.03283
Ejemplo 18	Poli(I:C)	3mg/kg	0.5276	0.04350
Ejemplo 18	Poli(I:C)	30mg/kg	0.5586	0.04619

*dosis administrada durante 13 días antes de realizar la prueba

Ejemplo E: Tinción con cFos

5 Para demostrar la unión objetivo *in vivo*, se midió la inmunorreactividad de c-Fos en la habénula medial dorsal tras la administración de la dosis oral. Ya que GPR139 está acoplado a Gq, la administración de dosis con los presentes compuestos indujo la expresión de c-Fos, un mecanismo de
10 señalización común en neuronas activadas (Cohen y Greenberg, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* (2008)).

Métodos: Después de la administración de dosis a los ratones C57/Bl6 durante varios periodos de tiempo, se prepararon sus cerebros para el estudio inmunohistoquímico.
15 Una hora después de administrar la dosis oral final, se perfundieron 100 mL de paraformaldehído al 4% en PBS en los ratones C57/Bl6. Se extrajeron los cerebros y se colocaron en paraformaldehído al 4% durante 3 horas, se reemplazó por una solución de sacarosa al 20%/PBS para evitar artefactos
20 debidos al congelamiento y se congelaron con hielo seco. Se obtuvieron cortes del cerebro congelado con un microtomo deslizando a 20 μ m y se lavaron en PBS (2 veces, durante 10 minutos cada vez). La enzima peroxidasa endógena se bloqueó con una solución de H₂O₂ al 0.3% en agua durante 10
25 minutos. Los cortes se lavaron en PBS (3 veces, durante 10 minutos cada vez) y se incubaron con un anticuerpo primario contra cFos (Santa Cruz SC-42) con una dilución de 1:10 000 a 4 °C durante toda la noche en PBS+0.3% de tritón y 1% de

albúmina de suero bovino. Los cortes se lavaron
 posteriormente en PBS (3 veces, durante 10 minutos cada
 vez) y se incubaron con un anticuerpo secundario:
 anticuerpo caprino contra conejo biotinilado con una
 5 dilución de 1:200 durante 1 hora a temperatura ambiente en
 PBS+0.3% de tritón y 1% de albúmina de suero bovino. Los
 cortes se lavaron con PBS (3 veces, durante 10 minutos cada
 vez) y se incubaron en mezcla ABC en PBS: Kit ABC Elite de
 Vector (PK-1000) durante 1 hora a temperatura ambiente. A
 10 continuación, los cortes se lavaron con PBS (3 veces,
 durante 10 minutos cada vez) y a continuación en acetato de
 sodio 0.1 M (3 veces, durante 10 minutos cada vez). Se
 visualizó la reacción con procedimientos de
 diaminobencidina estándar: 50 mL de acetato de sodio 0.1 M
 15 que contenía 20 mg de cloruro de amonio, 20 mg de
 diaminobencidina, 80 mg de glucosa y 10 mL de glucosa-
 oxidasa. Se hizo reaccionar durante 10 minutos, a
 continuación se detuvo la reacción con lavados de PBS (3
 veces, durante 10 minutos cada vez). A continuación se
 20 contaron las células cFos. El recuento de células cFos se
 proporciona en las Tablas E.1, E.2, E.2 y E.4.

Tabla E.1: recuento de células cFos en un experimento de desensibilización con el Ejemplo 2

	vehículo o 1 d	vehículo 10 d	0.1 mg/kg 1d	0.1 mg/kg 5d	0.1 mg/kg 10d
Número de ratones	5	5	5	5	5
Media	352	450	1486	1928	1684
Desviación Estándar	218.6	192.2	789.7	833.6	457.4
EEM	97.74	85.97	353.2	372.8	204.5

Tabla E.2: recuento de células cFos en un experimento de dosis curva respuesta 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
Media	267	1376	986.3	1381	1408	1368
Desviación Estándar	169.8	566.3	224.3	297.7	229.1	507.8
EEM	75.94	253.3	112.2	148.8	114.6	227.1
Suma	1335	6880	3945	5525	5630	6840

5 Tabla E.3: recuento de células cFos en un experimento de evolución temporal 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
Media	413.7	787.7	1343	2365	1400	2170
Desviación Estándar	82.1	71.14	509.7	450.1	151	333.9
EEM	47.4	41.07	294.3	259.9	87.18	192.8

Tabla E.4: recuento de células cFos en un experimento de dosis respuesta y de evolución temporal 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

Media	470	1628	2243	2458	2023	2777	865
Desviación Estándar	78.58	272.8	712.9	167.7	383.7	1249	134.4
EEM	45.37	157.5	411.6	96.8	221.5	720.9	95

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.