

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 904 267**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 495/22 (2006.01)
C07D 495/12 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 18213541 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.10.2021 EP 3489238**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas de derivados de 6H-pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5-ona y[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona como inhibidores de PDE1 para el tratamiento, por ejemplo, de trastornos neurológicos**

(30) Prioridad:

18.06.2012 US 201261661091 P

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

04.04.2022

(73) Titular/es:

**DART NEUROSCIENCE LLC (100.0%)
3811 Turtle Creek Blvd., Suite 975
Dallas, TX 75219, US**

(72) Inventor/es:

**ALLAN, AMY;
BRANSTETTER, BRYAN;
DYCK, BRIAN;
WEINHOUSE, MICHAEL, I.;
GOMEZ, LAURENT;
MARRONE, TAMÍ, JO y
PETERS, MARCO**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 904 267 T3

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

DESCRIPCIÓN

5 Composiciones farmacéuticas de derivados de 6H-pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5-ona y [1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona como inhibidores de PDE1 para el tratamiento, por ejemplo, de trastornos neurológicos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen ciertos compuestos de azolopirimidin-5-(6h)-ona fusionados con piridina sustituidos y derivados de tales compuestos; métodos para elaborarlos y su uso en varios métodos, incluyendo la inhibición de las enzimas PDE1; y el tratamiento de uno o más trastornos, incluyendo trastornos neurológicos, trastornos cardiovasculares, trastornos renales y otras afecciones y enfermedades que implican señalización de PDE1 o de nucleótidos cíclicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Los nucleótidos cíclicos 5'-3' monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y 5'-3' monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) son moléculas de segundo mensajero, que transmiten señales de los receptores en la superficie celular a las moléculas diana dentro de la célula. Las fosfodiesteras (PDE) de nucleótidos cíclicos son un grupo de 20 enzimas (que pueden localizarse en diferentes compartimentos celulares) que hidrolizan el enlace fosfodiéster de los nucleótidos cíclicos y, por lo tanto, desactivan su función. Por lo tanto, las PDE pueden desempeñar funciones importantes en la transducción de señales al modular la localización, la amplitud y la duración de la señalización de nucleótidos cíclicos dentro de la célula.

25 Las PDE comprenden al menos once familias: PDE1-PDE11, cada una categorizada por distintas propiedades moleculares, cinéticas, reguladoras e inhibitorias. Los miembros de la familia de PDE se expresan diferencialmente en diversos tejidos y pueden localizarse en distintos dominios subcelulares. Esta diversidad permite que las PDE modulen gradientes locales de cAMP y cGMP intracelulares en respuesta a estímulos externos discretos (Conti y Beavo, Annu. Rev. Biochem. 2007, 76, 481-511).

30 Entre las familias de PDE, PDE1 es única en su requisito de activación completa por calcio (Ca^{2+}) y calmodulina (CaM). El calcio entra en la célula y forma un complejo con CaM. La unión de los complejos de $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ a múltiples dominios cerca del extremo N de PDE1 puede dar como resultado una actividad completa de la fosfodiésterasa. PDE1 es, por lo tanto, un punto de convergencia e integración para múltiples vías de señalización que regulan numerosos objetivos celulares y eventos celulares (Sharma et al., Int. J. Mol. Med. 2006, 18, 95-105).

35 La familia PDE1 comprende tres genes (*pdela*, *pdelb* y *pdelc*), y cada uno codifica múltiples isoformas a través de empalme alternativo y transcripción diferencial. Todas las enzimas PDE1 parecen hidrolizar tanto el cAMP como el cGMP, aunque pueden diferir en sus afinidades relativas para cada una (Bender y Beavo, Pharmacol. Rev. 2006, 58, 488-520).

40 La PDE1 se expresa en muchos tejidos, lo que subraya un papel en muchos procesos fisiológicos. Las 45 regiones de la expresión de la PDE incluyen, entre otras, el corazón, los pulmones, las venas y las arterias, el músculo liso, el músculo esquelético, la piel, la glándula suprarrenal, la tiroides, el páncreas, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, el hígado, los leucocitos y los testículos, ovario, vejiga, riñón y sistema nervioso. En el cerebro, las isoformas de la PDE1 se expresan en la corteza cerebral, el lóbulo frontal, el hipocampo, el cerebelo y la amígdala, regiones involucradas en la formación de la memoria y otros procesos cognitivos. La expresión de PDE1b, en particular, se correlaciona estrechamente con las regiones del cerebro que muestran altos niveles de inervación dopamínérgica. En el sistema cardiovascular, la PDE1 parece jugar un papel central en la 50 organización de microdominios de AMPc y en la mediación de la especificidad hormonal en células cardíacas (Maurice et al., Mol. Pharm. 2003, 64, 533-546). De hecho, el PDE1b humano está altamente expresado en numerosas regiones cardiovasculares, como el pericardio, el atrio cardíaco (izquierda), el vértice del corazón, las fibras de Purkinje y la válvula pulmonar.

55 Más generalmente, las rutas de señalización de nucleótidos cíclicos, incluidas las que involucran PDE1, están implicadas en numerosos procesos patológicos (Keravis y Lugnier, Br. J. Pharmacol. 2012, 165, 1288-1305). Por ejemplo, las alteraciones en estas vías han sido implicadas en varios trastornos del cerebro, incluyendo depresión, esquizofrenia y trastornos cognitivos. La inhibición de la actividad de la PDE1 en el sistema nervioso, por ejemplo, puede aumentar los niveles de cAMP o cGMP y, en consecuencia, inducir la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficas y moléculas neuroprotectoras. Según estas 60 propiedades, los inhibidores de la PDE1 son candidatos terapéuticos prometedores para el tratamiento de muchos trastornos del SNC y trastornos cognitivos asociados. De manera similar, las enzimas PDE1 y los nucleótidos cíclicos se están convirtiendo en mediadores clave de los procesos patológicos que subyacen a muchos trastornos vasculares, como la hipertensión, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca (Miller et al., Basic Res. Cardiol. 2011, 106, 1023-1039 y Miller et al, Circ. Res. 2009, 105, 956-964). Además, la PDE1 está implicada en el desarrollo 65

y la progresión de la enfermedad renal, donde el cAMP y el cGMP regulan una variedad de vías de señalización, incluidas las que modulan la mitogénesis, la inflamación y la síntesis de matriz extracelular (Wang et al., Kidney Int. 2010, 77 129-140; Cheng et al., Soc. Exp. Biol. Med. 2007, 232, 38-51 y Dousa, Kidney Int. 1999, 55, 29-62).

5 Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar tratamientos para el SNC y otros trastornos, así como trastornos que se deben, al menos en parte, a una aberración o desregulación de una ruta de señalización intracelular regulada por PDE1.

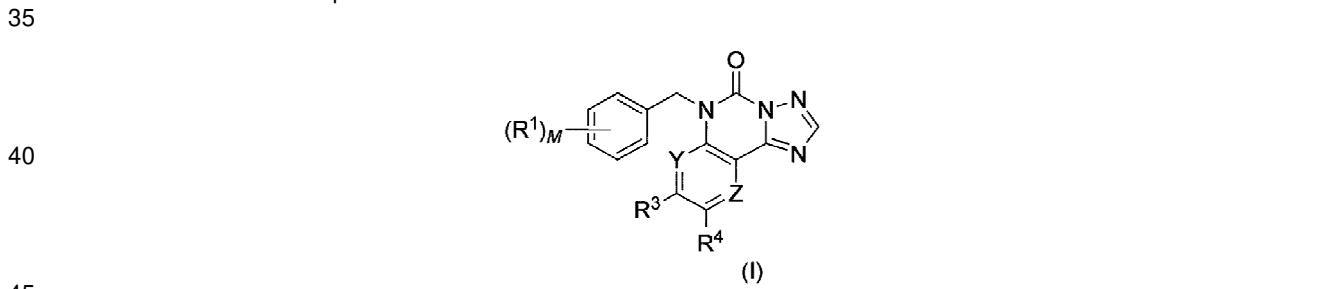
10 Se han informado varios inhibidores de la enzima PDE1 de molécula pequeña, por ejemplo, imidazopirazolopirimidononas (Int. Cellular Therapeutics Int. Pat. Public. WO 2012171016, 13 de diciembre de 2012), pirrolopirimidinonas (Int.-Cellular Therapeutics Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2011153138, 8 de diciembre de 2011; Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2011153136, 8 de diciembre de 2011; Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2011153135, 8 de diciembre de 2011; Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2011153129, 8 de diciembre de 2011), imidazopurinona (Intra. Cellular Therapeutics Publicación Sol. de Pat. Int. WO 2010132127, 18 de noviembre de 15 2010), pirazolopirimidinadina (Intra Cellular Therapeutics Publicación Sol. de Pat. Int. WO 2010098839, 2 de septiembre de 2010), pirazolopirimidinona (Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2010065153, 10 de junio de 2010; WO 2010065149, 10 de junio de 2010; Publicación de Sol. de Pat. Int. WO 2009075784, 18 de junio de 2009).

20 El D1 (WO 2011/153138 A1) divulga compuestos de (1- o 3-oxi)-4,5,7,8,-tetrahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo o 4-imino)-2H-imidazo[1,2-a]pirrolo[3,4-e]pirimidina o (1- o 3-oxi)-4,5,7,8,9-pentahidro-(opcionalmente 4-oxo, 4-tioxo o 4-imino)-2H-pirimido [1,2-a]pirrol [3,4-e]pirimidina opcionalmente sustituidos, procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

25 Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes inhibidores de PDE1 con propiedades farmacéuticas deseables. Por lo tanto, es deseable desarrollar inhibidores de PDE1 mejorados que muestren mayor potencia, mayor especificidad y mejores perfiles de efectos secundarios. La presente invención satisface estas y otras necesidades en la técnica mediante la divulgación de compuestos sustituidos con piridina fusionada y azolopirimidina-5-(6h)-ona como inhibidores de PDE1 potentes y bien tolerados.

30 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables:



en donde

R¹, R³, R⁴, Y, Z y M tienen cualquiera de los valores descritos en este documento.

50 Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en una amplia gama de métodos. Los compuestos y profármacos isotópicos marcados se pueden usar en estudios de cinética metabólica y de reacción, técnicas de detección e imagenología y tratamientos radioactivos. Las realizaciones químicas de la presente invención se pueden usar para inhibir PDE1, y PDE1b, en particular; para tratar un trastorno mediado por PDE1, y PDE1b, en particular; para potenciar la plasticidad neuronal; para tratar los trastornos neurológicos, incluidos los trastornos neurodegenerativos, los trastornos cognitivos y los déficits cognitivos asociados con los trastornos del SNC; para conferir neuroprotección; y para tratar trastornos periféricos, incluyendo obesidad, diabetes, trastornos cardiométrabólicos y sus comorbilidades asociadas. Las realizaciones químicas de la presente invención también son útiles como agentes de aumento para mejorar la eficiencia del entrenamiento motor y cognitivo, para facilitar la neurorecuperación y la neurorrehabilitación, y para aumentar la eficiencia de los protocolos de entrenamiento de animales no humanos. La invención se refiere además a las realizaciones generales y específicas definidas, respectivamente, por las reivindicaciones independientes y dependientes adjuntas.

60 La invención se refiere además a un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o composición de la presente invención para uso en un método para tratar trastornos que incluyen una ruta de señalización aberrante o desregulada mediada por PDE1, y más específicamente, PDE1b. Dichas vías de señalización relacionadas con la

PDE1, preferiblemente en el sistema nervioso, incluyen, entre otras, aquellas que involucran óxido nítrico, péptidos natriuréticos, dopamina, noradrenalina, neuropeptido Y, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, serotonina, glutamato, GABA, acetilcolina, adenosina, cannabinoides, péptidos natriuréticos y endorfinas. En un aspecto específico, los compuestos y composiciones son útiles para tratar trastornos caracterizados por alteraciones en la señalización de dopamina.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la eliminación mediada por ARNip de PDE1b en el tejido del hipocampo de ratón en la memoria de un día en un ensayo contextual de acondicionamiento del miedo.

10

FIG. 2 es un gráfico de barras que muestra el efecto de la caída mediada por ARNip de PDE1b en tejido de hipocampo de ratón sobre memoria de un día en un ensayo de acondicionamiento de trazas.

15

FIG. 3 es un gráfico de barras que muestra el efecto sobre el crecimiento de neuritas de (A) inhibición mediada por rolipram de PDE4, e (B) inhibición mediada por ARNip de Pde4d o Pdelb. Las barras representan la + SEM media de la longitud de las neuritas y la ramificación de al menos 100 células NS1; n = 8 pozos/barra.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20

La invención se puede apreciar más completamente haciendo referencia a la siguiente descripción, que incluye los ejemplos. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen en el presente documento. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

La cita de cualquier publicación que incluya solicitudes de patente, patentes y otras citas mencionadas en el presente documento, no debe interpretarse como una admisión de que es técnica anterior a la presente invención.

25

Abreviaturas

La especificación incluye numerosas abreviaturas, cuyos significados se enumeran en la siguiente tabla:

30

35

	Abreviatura	Definición
5	ACN	Acetonitrilo
	BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	BOC	terc-butoxicarbonilo
10	Anhídrido BOC	Di-terc-butilo dicarbonato
	CELITE®	Tierra diatomácea
	<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
15	DAST	Trifluororo de dietilaminoazufre
	DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCE	DiCloroetano
	DCM	DiClorometano
20	Diglima	(2-Metoxietilo) éter
	DIPEA	<i>N,N</i> -etilo-diisopropilamina o N,N-Diisopropilo-etilo amina
	DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
	DMAP	4-Dimetilamino piridina
25	DME	Dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
30	EDCI	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropilo)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida hidrocloruro
	EtOAc, o EA	Etilo Acetato
	EtOH	Etanol
	IPA	Alcohol isopropílico
35	HOAc o AcOH	Ácido acético
	HOAT	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	KHMDS	Bis(trimetilsililo)amida de potasio
40	LAH	Hídrido de aluminio de litio
	LiHMDS,	Bis(trimetilsililo)amida de litio
	LCMS, LC/MS	Cromatografía líquida-espectrometría de masa
	MeOH	Metanol
	MsCl	Metanosulfonilo cloruro
45	MTBE	Metilo terc-butilo éter
	NMP	1-Metilo-2-pirrolidinona
	Pd/C	Paladio en carbono activado
	Abreviatura	Definición
50	Pd2(dbu)3	Tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (0)
	PdCl2(dppf)-dcm	[1'1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro
	Pd(OAc)2	Paladio(II)acetato
55	Pd(PPh3)4	Paladio-tetraquis(trifenilfosfina)
	TEA, Et3N	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

El uso de subtítulos tales como "General", "Química", "Composiciones", "Formulaciones", etc., en esta sección, así como en otras secciones de esta solicitud, son únicamente para conveniencia de referencia y no pretenden ser limitativos.

General

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de un

rango aceptable para un valor particular según lo determinado por un experto en la técnica, y puede depender en parte de cómo se mide o determina el valor, por ejemplo, las limitaciones del sistema de medición o técnica. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar un rango de hasta el 20%, hasta el 10%, hasta el 5%, o hasta el 1% o menos a cada lado de un valor determinado. Alternativamente, con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término "aproximadamente" puede significar dentro de un orden de magnitud, dentro de 5 veces, o dentro de 2 veces a cada lado de un valor. Las cantidades numéricas dadas en este documento son aproximadas a menos que se indique lo contrario, lo que significa que el término "aproximadamente" o "alrededor de" se puede inferir cuando no se indica expresamente.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que, se utilice explícitamente o no el término "aproximadamente", cada cantidad dada en este documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación de dicho valor dado que razonablemente se podría inferir basado en la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Cuando un rendimiento se da como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad para la cual se podría obtener bajo las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a las relaciones de masa, a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en este documento, los términos "un", "una", "el" y "ella" deben entenderse como que significan tanto singular como plural, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Por lo tanto, "un", "una", "el" y "ella" (y las variaciones gramaticales de los mismos cuando corresponde) se refieren a uno o más.

Un grupo de elementos vinculados con la conjunción "y" no debe interpretarse como un requisito que requiere que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en la agrupación, sino que debe leerse como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario. De manera similar, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "o" "no debe interpretarse como un requisito de exclusividad mutua entre ese grupo, sino que también debe leerse como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario. Además, aunque los artículos, elementos o componentes de la invención pueden describirse o reivindicarse en singular, se contempla que el plural esté dentro del alcance de la misma, a menos que se establezca explícitamente la limitación al singular.

Los términos "que comprende" y "que incluye" se usan en el presente documento en su sentido abierto, no limitativo. Otros términos y frases utilizados en este documento, y sus variaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como de final abierto, en lugar de limitarse. Como ejemplos de lo anterior: el término "ejemplo" se utiliza para proporcionar ejemplos ejemplares del artículo en discusión, no una lista exhaustiva o limitativa del mismo; los adjetivos tales como "convencional", "tradicional", "normal", "criterio", "conocido" y los términos de significado similar no deben interpretarse como limitantes del elemento descrito a un período de tiempo determinado o a un elemento disponible a partir de un determinado tiempo, sino que debe leerse para abarcar tecnologías convencionales, tradicionales, normales o de criterio que pueden estar disponibles o conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro. Del mismo modo, cuando este documento hace referencia a tecnologías que serían evidentes o conocidas para un experto en la técnica, tales tecnologías abarcan aquellas aparentes o conocidas para el experto en la materia ahora o en cualquier momento en el futuro.

La presencia de palabras y frases ampliadas como "uno o más", "al menos", "pero no limitado a" u otras frases similares en algunos casos no se leerá para significar que el caso más estrecho es intencional o necesario en los casos en que tales frases de ampliación pueden estar ausentes. Como resultará evidente para un experto en la técnica después de leer este documento, las realizaciones ilustradas y sus diversas alternativas pueden implementarse sin limitación a los ejemplos ilustrados.

50 Química

El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático completamente saturado. El resto alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente con el símbolo "—"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo (*tBu*), pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz de los expertos en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento se considerarán equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, alcoxi, tioalcoxi, amino y aminoalquilo.

El término "alquenilo" se refiere a restos alifáticos insaturados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono e incluyen los isómeros E y Z de dicho resto alquenilo. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 1,4-butadienilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un resto alifático insaturado opcionalmente sustituido que tiene al menos

un triple enlace carbono-carbono e incluye grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares.

5 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena que sustituye opcionalmente los hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₂CF₃ y otros grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

10 El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un átomo de oxígeno que une el grupo alquilo al resto de la molécula. El alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. "Aminoalquilo", "tioalquilo" y "sulfonilalquilo" son análogos al alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal de alcoxi con, respectivamente, NH (o NR), S y SO₂.

15 El término "haloalcoxi" se refiere a grupos alcoxi que sustituyen opcionalmente hidrógenos con halógenos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CH₂Cl, -OCH₂CF₂CF₃ y otros grupos que a la luz de los expertos en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en este documento, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores.

20 El término "amino" se refiere al grupo-NH₂.

El término "alquilamino" se refiere al grupo-NRR', donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno (sin embargo, R y R' no pueden ser ambos hidrógeno), grupos alquilo y arilo; o R y R', tomados juntos, pueden formar un sistema de anillo cíclico. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NFenilo(CH₃), -NHfenilo, -N(CH₂CH₃)(CH₃), y similares.

25 El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

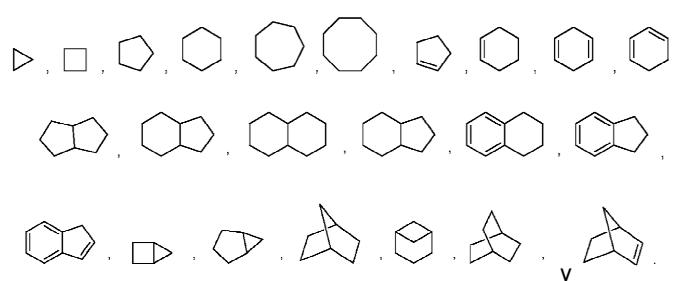
30 El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico o policíclico condensado o espiro (estructura de anillo que tiene átomos de anillo que son todos de carbono), que tienen de 3 a 12 átomos de anillo por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo están hibridados en sP₂). Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:



y similares.

40 El término "ariloxi" se refiere a un grupo que tiene la fórmula, -O-R, en la que R es un grupo arilo.

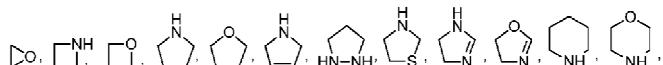
45 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, tal como carbociclo monocíclico, policíclico fusionado, monocíclico con puente, policíclico con puente, espirocíclico o espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por carbociclo. Cuando el término cicloalquilo se califica por una caracterización específica, tal como monocíclico, policíclico fusionado, policíclico con puente, espirocíclico y espiro policíclico, dicho término cicloalquilo se refiere solo al carbociclo así caracterizado. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:



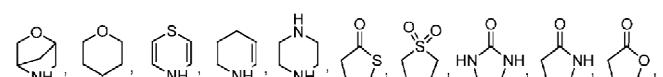
65 Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo policíclico monocíclico o fusionado, con puente o espiro que está saturado o parcialmente saturado y tiene de 3 a 12 átomos de anillo por estructura de anillo seleccionado de átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura de anillo puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo en miembros de anillo de carbono o azufre.

Las entidades ilustrativas, en forma de restos unidos adecuadamente, incluyen:

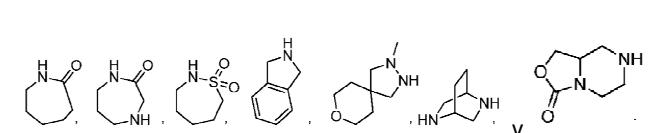
5



10



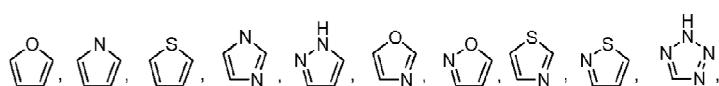
15



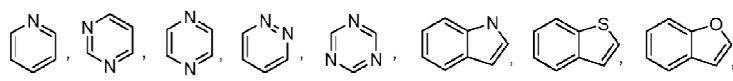
20

El término "heteroarilo" se refiere a un heterocírculo aromático policíclico monocíclico, bicíclico fusionado o fusionado (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tienen de 3 a 12 átomos de anillo por heterocírculo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos unidos adecuadamente:

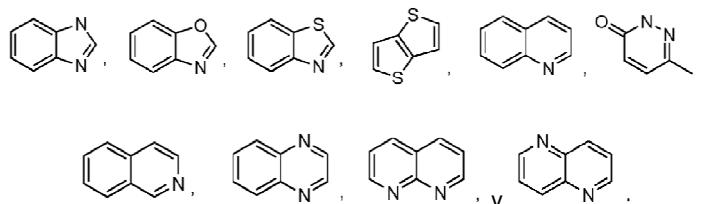
30



35



40



45

Los expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

50

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "heteroátomo" usado aquí se refiere, por ejemplo, a O (oxígeno), S (azufre) o N (nitrógeno).

55

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la sustitución se produzca en cualquier posición de valencia permitida en el sistema. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados individual e independientemente del grupo que comprende: cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -CN, -OH, -NO₂, -SO₂NH₂, -CONH₂, -CO₂H, -COH, amino, -(alquilo C₁₋₆)amino, di(alquilo C₁₋₆)amino, -N₃, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, ariloxi y ariltio. En los casos en que un grupo o grupo especificado no se indica expresamente como opcionalmente sustituido o sustituido con algún sustituyente específico, se entiende que dicho resto o grupo está destinado a no estar sustituido.

65

Fórmulas

Se pretende que cualquier fórmula dada en este documento represente compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural así como ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y éstereoisómeros de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros.

Los símbolo: — y — se utilizan para significar la misma disposición espacial en las estructuras químicas mostradas en este documento. De manera análoga, los símbolos ' ' ' ' ' y ' ' ' ' ' se utilizan para significar la misma disposición espacial en las estructuras químicas que se muestran en este documento.

Compuestos

Como se usa en el presente documento, un "compuesto" se refiere a cualquiera de: (a) la forma realmente mencionada de dicho compuesto; y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en donde se considera el compuesto cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en este documento a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a cualquiera de, por ejemplo, R-COOH(s), R-COOH (sol) y R-COO-(sol). En este ejemplo, R-COOH(s) se refiere al compuesto sólido, como podría ser, por ejemplo, en una tableta o alguna otra composición o preparación farmacéutica sólida; R-COOH (sol) se refiere a la forma no disociada del compuesto en un disolvente; y R-COO-(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, como la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea que dicha forma disociada se derive de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que produzca R-COO- al disociarse en el medio considerado.

Los derivados de los compuestos de la presente invención incluyen sales, quelatos, solvatos, conformadores y complejos no covalentes.

En otro ejemplo, una expresión tal como "exponer una entidad a un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la exposición de dicha entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en donde se produce dicha exposición. En otro ejemplo más, una expresión tal como "reaccionar una entidad con un compuesto de fórmula R-COOH" se refiere a la reacción de (a) dicha entidad en la forma químicamente relevante, o formas, de tal entidad que existe, o existen, en el medio en donde tiene lugar dicha reacción, con (b) la forma o formas químicamente relevantes, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en donde tiene lugar tal reacción. A este respecto, si dicha entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH se encuentra en el mismo medio y, por lo tanto, la entidad está expuesta a especies como R-COOH(ac) y/o R-COO-(ac), donde el subíndice "(ac)" significa "acuoso" de acuerdo con su significado convencional en química y bioquímica. Se ha elegido un grupo funcional de ácido carboxílico en estos ejemplos de nomenclatura; sin embargo, esta elección no pretende ser una limitación, sino que es simplemente una ilustración. Se entiende que se pueden proporcionar ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, incluidos, entre otros, hidroxilo, miembros de nitrógeno básico, como los de las aminas, y cualquier otro grupo que interactúe o se transforme de acuerdo con los modales conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomerismo, solvolisis, incluyendo hidrólisis, solvatación, incluyendo hidratación, protonación y desprotonación. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en este documento debido a que estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

En otro ejemplo, un compuesto "zwitteriónico" se incluye en el presente documento haciendo referencia a un compuesto que se sabe que forma un zwitterión, incluso si no se nombra explícitamente en su forma zwitteriónica. Términos tales como zwitterion, zwitteriones y sus sinónimos compuesto(s) zwitteriónico(s) son nombres estándar ensayados por IUPAC que son bien conocidos y forman parte de conjuntos estándar de nombres científicos definidos. En este sentido, al nombre zwitterion se le asigna la identificación del nombre CHEBI: 27369 por el diccionario de entidades moleculares de las Entidades Químicas de Interés Biológico (ChEBI). Como es generalmente bien sabido, un compuesto zwitterión o zwitteriónico es un compuesto neutro que tiene cargas unitarias formales de signo opuesto. A veces, estos compuestos son referidos por el término "sales internas". Otras fuentes se refieren a estos compuestos como "iones dipolares", aunque este último término es considerado por otras fuentes como un nombre inapropiado. Como ejemplo específico, el ácido aminoetanoico (el aminoácido glicina) tiene la fórmula H₂NCH₂COOH, y existe en algunos medios (en este caso en medios neutros) en forma de zwitterion + H₃NCH₂COO-. Los zwitteriones, los compuestos zwitteriónicos, las sales internas y los iones dipolares en los significados conocidos y bien establecidos de estos términos están dentro del alcance de esta invención, como lo apreciarían en cualquier caso los expertos en la técnica. Debido a que no es necesario nombrar todas y cada una de las realizaciones que serían reconocidas por los expertos en la técnica, no se dan aquí explícitamente estructuras de los compuestos zwitteriónicos que están asociados con los compuestos de esta invención. Sin embargo, son parte

de las realizaciones de esta invención. No se proporcionan ejemplos adicionales a este respecto en el presente documento debido a que las interacciones y transformaciones en un medio dado que conducen a las diversas formas de un compuesto dado son conocidas por cualquier experto en la técnica.

5 Los isótopos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Cada elemento químico presente en un compuesto descrito de forma específica o genérica en el presente documento puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I .

10 15 Cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada en este documento, la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable específica no pretende definir la misma elección de la especie para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista específica es independiente de la elección de especies para la misma variable en otra parte de la fórmula, a menos que se indique lo contrario.

20 25 A modo de primer ejemplo sobre la terminología de los sustituyentes, si el sustituyente $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 , y el sustituyente $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4 , entonces estas asignaciones se refieren a las formas de realización de esta invención proporcionadas de acuerdo con las opciones $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_1 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_3 ; $S^1_{ejemplo}$ es S_2 y $S^2_{ejemplo}$ es S_4 ; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más corta " $S^1_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 y " $S^2_{ejemplo}$ es uno de S_3 y S_4 " se usa en consecuencia en el presente documento por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El primer ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se expresa en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento. La convención anterior dada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , M , Y y Z y cualquier otro símbolo sustituyente genérico utilizado en este documento.

30 35 Además, cuando se da más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de esta invención comprenden los diversos grupos que pueden realizarse a partir de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y sus equivalentes. A modo de segundo ejemplo sobre la terminología de los sustituyentes, si se describe aquí que $S_{ejemplo}$ sustituyente es uno de S_1 , S_2 y S_3 , la lista se refiere a las realizaciones de esta invención para las cuales $S_{ejemplo}$ es S_1 ; $S_{ejemplo}$ es S_2 ; $S_{ejemplo}$ es S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_2 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_2 y S_3 ; $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 ; y $S_{ejemplo}$ es cualquier equivalente de cada una de estas opciones. La terminología más corta " $S_{ejemplo}$ es uno de S_1 , S_2 y S_3 " se usa en consecuencia en el presente documento por razones de brevedad, pero no a modo de limitación. El segundo ejemplo anterior sobre terminología de sustituyentes, que se expresa en términos genéricos, pretende ilustrar las diversas asignaciones de sustituyentes descritas en este documento. La convención anterior dada aquí para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , M , Y y Z y cualquier otro símbolo genérico sustituyente usado en este documento.

40 45 La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica aquí a una clase de sustituyentes, se refiere a realizaciones de esta invención para las cuales todos y cada uno del número de miembros de carbono, desde i hasta j incluyendo i y j , se realiza de forma independiente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

50 El término $C_{n-malquilo}$ se refiere a una cadena alifática, ya sea recta o ramificada, con el número total N de miembros de carbono en la cadena que satisface $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

55 Cualquier disustituyente al que se hace referencia en el presente documento pretende abarcar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de estas posibilidades. Por ejemplo, la referencia al disustituyente -A-B-, donde $A \neq B$, se refiere aquí a dicho disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unida a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a dicho disustituyente con A unido al segundo miembro y B unido al primer miembro sustituido.

60 65 De acuerdo con las consideraciones interpretativas anteriores sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en este documento a un conjunto implica, donde es químicamente significativo y, a menos que se indique lo contrario, una referencia independiente a las realizaciones de dicho conjunto, y una referencia a todas y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto a que se hace referencia explícitamente.

65 El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, luego de la administración

a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como solvolisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco al ser llevado a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)).

5 Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es preferiblemente no tóxico, biológicamente tolerable y, por lo demás, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Un "metabolito" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Preferiblemente, el metabolito está en una forma aislada fuera del cuerpo.

Composiciones

15 El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el (los) ingrediente(s) activo(s) y el (los) ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier otro producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de Fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 25 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones adversas cuando se administran a un animal (p. ej., humano). El término "farmacéuticamente aceptable" también puede significar ensayado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales (p. ej., mamíferos), y más particularmente en humanos.

30 35 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, biológicamente tolerable y, por lo demás, biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, portador o diluyentes para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005).

40 Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxico, biológicamente tolerable o, por lo demás, biológicamente adecuado para la administración al sujeto. Ver, en general, GS Paulekuhn et al., Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection basado en el análisis de la base de datos Orange Book, J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672; Berge et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; Stahl y Wermuth (eds), Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use: 2^a edición revisada, Wiley-VCS, Zurich, Suiza (2011). 45 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y en consecuencia reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar bases de sal farmacéuticamente aceptables, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

50 55 El término "vehículo" se refiere a un adyuvante, vehículo o excipientes, con los que se administra el compuesto. En realizaciones preferidas de esta invención, el portador es un portador sólido. Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005).

60 65 El término "forma de dosificación", como se usa en el presente documento, es la forma en que la dosis debe administrarse al sujeto o paciente. El medicamento generalmente se administra como parte de una formulación que incluye agentes no médicos. La forma de dosificación tiene características físicas y farmacéuticas únicas. Las formas de dosificación, por ejemplo, pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas. Las "formas de dosificación" pueden incluir, por ejemplo, una cápsula, tableta, cápsula, caplet de gel (gelcap), jarabe, una composición líquida, un polvo, un polvo concentrado, un polvo concentrado mezclado con un líquido, una forma masticable, una forma tragable, una forma soluble, una efervescente, una forma granulada y una solución líquida oral. En una realización específica, la forma de dosificación es una forma de dosificación sólida, y más específicamente, comprende una tableta o cápsula.

Como se usa en el presente documento, el término "inerte" se refiere a cualquier ingrediente inactivo de una composición descrita. La definición de "ingrediente inactivo" como se usa en este documento sigue la de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU., Como se define en 21 CFR 201.3(b)(8), que es cualquier componente de un producto farmacéutico distinto del ingrediente activo.

5

Métodos y usos

Como se usa en el presente documento, el término "trastorno" se usa de manera intercambiable con "enfermedad" o "afección". Por ejemplo, un trastorno del SNC también significa una enfermedad del SNC o una condición del SNC.

Como se usa en el presente documento, el término "deterioro cognitivo" se usa de manera intercambiable con "disfunción cognitiva" o "déficit cognitivo", todos los cuales se considera que cubren las mismas indicaciones terapéuticas.

El término "tratar", como se usa en este documento, es intercambiable con "tratamiento" y "tratar" e incluye:

(i) prevención de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, reducir la incidencia y/o mejorar el efecto y/o la duración de una enfermedad, trastorno o afección que ocurra en sujetos que pueden estar expuestos y/o o estar predisponentes a la enfermedad, trastorno o afección, pero es posible que aún no se haya diagnosticado que la tenga; o son diagnosticados por tener la enfermedad, trastorno o condición; o están en riesgo de desarrollar tal enfermedad, trastorno o condición;

(ii) inhibición de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno o afección; detener un mayor desarrollo o progresión de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que ya padece o tiene uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección; o reducir el riesgo de que empeore una enfermedad, trastorno o condición;

(iii) la mejora de la enfermedad, trastorno o afección, es decir, atenuar, aliviar, revertir o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, o uno o más de sus síntomas.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad eficaz" es intercambiable con "cantidad terapéuticamente eficaz" y significa una cantidad o dosis de un compuesto o composición eficaz en el tratamiento de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento, y por lo tanto, "tratar" incluye producir un efecto preventivo, inhibitorio, de alivio o de mejora deseado. En los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención, se administra a un sujeto (p. ej., un mamífero) una "cantidad eficaz" de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

El término "animal" es intercambiable con "sujeto" y puede ser un vertebrado, en particular, un mamífero, y más particularmente, un ser humano, e incluye un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o prueba de detección o actividad. Por lo tanto, como puede entender fácilmente un experto en la técnica, las composiciones y los métodos de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier vertebrado, particularmente un mamífero, y más particularmente, un ser humano.

Como se usa en el presente documento, un "animal de control" o un "animal normal" es un animal que es de la misma especie y, por lo demás, comparable con (p. ej., edad, sexo similar), el animal que está entrenado en condiciones suficientes para inducir la transcripción dependiente de la formación de memoria en ese animal.

Por "potenciar", "potenciando" o "mejora" se entiende la capacidad de potenciar, aumentar, mejorar o hacer más grande o mejor, en relación con lo normal, una acción o efecto bioquímico o fisiológico. Por ejemplo, mejorar la formación de la memoria a largo plazo se refiere a la capacidad de potenciar o aumentar la formación de la memoria a largo plazo en un animal en relación con la formación de la memoria normal a largo plazo del animal. Como resultado, la adquisición de memoria a largo plazo es más rápida o mejor retenida. Mejorar el desempeño de una tarea cognitiva se refiere a la capacidad de potenciar o mejorar el desempeño de una tarea cognitiva específica por parte de un animal en relación con el desempeño normal de la tarea cognitiva por parte del animal.

Como se usa en el presente documento, el término "protocolo de entrenamiento" o "entrenamiento" se refiere a "entrenamiento cognitivo" o "entrenamiento motor". La frase "en conjunción" significa que un compuesto o composición de la presente invención mejora la función de la ruta CREB durante el entrenamiento cognitivo o motor.

Ahora se hará referencia a las realizaciones de la presente invención, cuyos ejemplos se ilustran y se describen junto con los dibujos y ejemplos que se acompañan.

65

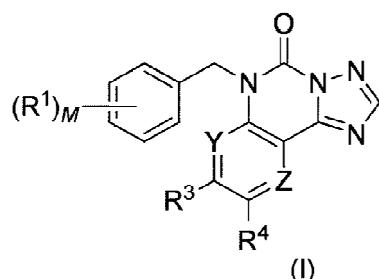
COMPUESTOS

En sus muchas realizaciones, la invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables:

5

10

15



en donde:

20

Y y Z son cada uno independientemente -CH- o -N-, con la condición de que al menos un miembro Y o Z sea -N-; M es 0-5;

25

R¹ se selecciona cada uno independientemente de H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -thiohaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -SO₂C₁₋₆ alquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; o dos miembros R¹ están en carbonos adyacentes y tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un sistema de anillo monocíclico saturado o insaturado de 5-6 miembros que comprende uno o más átomos de oxígeno o nitrógeno, en donde el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C_{1-C₆}; y en donde

30

(a) R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OH, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -CH₂O-ariilo, alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, en donde cada arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sin sustituir o sustituido con un miembro cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en -CH₃ y -OCH₃;

35

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, halo, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo-C₁₋₆ y-OH;

R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en-H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂-bencilo, -alquilo C₁₋₆ (ariilo), -alquilo C₁₋₆ (heterocicloalquilo), arilo opcionalmente no sustituido o sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterocicloalquilo;

40

o R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

(b) R³ es-H O-CH₃.

45

R⁴ es H, -Br, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH(OH) CF₃, -CH₂OCH₂OCH₃, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido y-(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, -CH₃ O-OH, y R¹² y R¹³ son cada uno independientemente-H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂-bencilo, -CH(CH₃)fenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; o

50

(c) R³ se selecciona de-H, -CH(OCH₃)₂, -CH₂O-fenilo, O-(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, donde R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H, R¹² es H O-alquilo C₁₋₆, R¹³ es seleccionado de fenilo, bencilo, (3-metiloxetano-3-ilo)metilo, (tetrahidrofurano-3-ilo)metilo o ciclopropilo (metilo), y

55

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halo, -CN, -OH, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -CH₂O-ariilo, alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆, (O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, en donde cada arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sin sustituir o sustituido con un miembro cada uno seleccionado independientemente de la el grupo que consiste en-CH₃ y -OCH₃, R¹⁰ y R¹¹ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: -H, -F, -alquilo C₁₋₆, -CF₃, y -OH; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂-bencilo, -alquilo C₁₋₆ (ariilo), -alquilo C₁₋₆ (heterocicloalquilo), arilo opcionalmente no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterocicloalquilo; o R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente sustituido heterocicloalquilo; e Y es-N-.

En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), Y es -N-.

En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), Z es -N-.

65

- En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), Y y Z son-N-.
- Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde M es 1, 2, 3, 4 o 5,
- 5 Algunas realizaciones se dan por compuestos de Fórmula (I) donde M es 1, 2, 3 o 4,
- Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde M es 1, 2 o 3.
- En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), M es 1, 2, 3, 4 o 5 y R¹ es cada uno independientemente H, -Br, -Cl, -F, -I, -CN, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₁₋₆, -SCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, alcoxi C₁₋₆, -SCF₃, -SO₂CH₃ o 2-oxopirrolidina o pirazol.
- 10 En ciertas realizaciones de Fórmula (I), dos miembros R¹ están en carbonos adyacentes y tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo de 5 miembros fusionado seleccionado de 1-metilo-1H-pirazol o dioxolano.
- 15 En algunas de estas realizaciones, M es 1, 2, 3, 4 y R¹ es cada uno independientemente H, -Cl, -F o alcoxi C₁₋₆.
- 20 Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde Y es -N-, R³ se selecciona de-H, -CH (OCH₃)₂, -CH₂O-fenilo, O-(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³. donde R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H, R¹² es H O-alquilo C₁₋₆, R¹³ se selecciona entre fenilo, bencilo, (3-metiloxetano-3-ilo)metilo, (tetrahidrofurano-3-ilo)metilo o ciclopropilo(metilo).
- 25 En algunas de estas realizaciones, R⁴ es H O-CH₃ y R³ es -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³.
- 30 Algunas realizaciones están dadas por compuestos de Fórmula (I) donde R³ es -(CR¹⁰R¹¹) NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, -OH, O-CH₃. y R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocicloalquilo seleccionado de morfolina, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina, 4-(metilosulfonilo)piperazina-1-ilo o isoindolina-2-ilo.
- 35 En algunas de estas realizaciones, R³ es -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₂NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, -OH, O-CH₃. y R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo seleccionado de morfolina, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina o 4-(metilosulfonilo) piperazina-1-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), R³ es H O-CH₃ y R⁴ es -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³.
- 45 En ciertas realizaciones, de Fórmula (I), R³ es -H, -CH₃, R⁴ es H, -Br, -alquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH (OH) CF₃, -CH₂OCH₂OCH₃, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido y -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, -CH₃, O-OH, y R¹² y R¹³ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, -CO₂-bencilo, -CH(CH₃)fenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
- 50 En algunas de estas realizaciones, R³ es -H, -CH₃, R⁴ es -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente-H, -F, -CH₃, -CF₃, O-OH, y R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocicloalquilo seleccionado de (2R,5R)-2,5-dimetilmorfolina, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina, (2S,5S)-2,5-dimetilmorfolina, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina, (3S, 5R)-2-metoxietilo)piperazina, (4-((tetrahidrofurano-3-ilo)metilo)piperazina), 1,4-oxazepano, 1-metilo-8-oxa-1,2-diazaespiro[4.5]decano, 2,2-dimetilmorfolina, 2,5-dimetilmorfolina, 2-etilmorfolina, 2-metilmorfolina, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, 3-(dimetilamino)pirrolidina, 3,3-dimetilmorfolina, 3,5-dimetilpiperazina, 3-HIDROXlazazidina, 3-metilo-6-oxopiridazina-1(6H)-ilo, 3-metilmorfolina, 4-(2,2,2-trifluoroacetilo)piperazina, 4-(metilosulfonilo)piperazina, 4-(propano-2-ilo)piperazina, 4-(tetrahidrofurano-3-carbonilo)piperazina, 4-acetilo-1,4-diazepano, 4-ciclopropilpiperazina, 4-metoxipiperidina, 4-metilo-1,4-diazepano, 4-metilo-piperazina, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1] octano, isoindolina, morfolina, N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida, piperazina, piperidina, tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-3(5H)-ona y tiomorfolina.
- 55 En algunas de estas realizaciones, R⁴ es morfolinometilo, (3-metilmorfolino)metilo, (2,6-dimetilmorfolino)metilo, ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo, ((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina-4-ilo)metilo, (4-(metilosulfonilo)piperazina-1-ilo)metilo, 1-hidroxi-2-morfolinoetilo, 2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-1-hidroxietilo, y R³ es H O-CH₃,
- 60 En ciertas realizaciones, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (I), se selecciona del grupo que consiste en:

	Ejemplo Nº	Nombre del compuesto
5	1	9-Bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	2	8-Bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	3	8-(Dimetoximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	4	9-Bromo-6-(4-metoxibencilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
15	5	9-(3,4-Dimetoxifenilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	6	6-(4-Metoxibencilo)-9-(6-metoxipiridina-3-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
20	7	6-(4-Metoxibencilo)-9-(2-metoxipiridina-3-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	8	6-(4-Metoxibencilo)-9-(3-metilo-6-oxopiridazina-1(6H)-ilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
25	9	9-(4-Ciclopropilpiperazina-1-il)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	10	9-((1S,2S)-2-Aminociclohexilo)amino)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
30	11	6-(4-Metoxibencilo)-9-(metil(1-metilpiperidina-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
	12	9-((2-(Dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-6-(4-metoxibencilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
35	13	6-(4-Metoxibencilo)-9-(4-(2-metoxietilo)piperazina-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	14	9-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-il)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
40	15	9-(4-(Dimetilamino)piperidina-1-il)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	16	6-(4-Metoxibencilo)-9-(metil(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
45	17	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	18	9-((3-(Dimetilamino)propilo)(metilo)amino)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
50	19	6-(4-Metoxibencilo)-9-(4-(methylsulfonilo)piperazina-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	20	Benzil (2-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-il)etilo)carbamato;
	21	6-(4-Metoxibencilo)-8-(morpholinometilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	22	6-(4-Metoxibencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	23	6-(4-Metoxibencilo)-9-(tiomorpholinometilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	24	6-(4-Clorobencilo)-9-(morpholinometilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	25	6-(4-Clorobencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;

(Continuado)

5	26	6-(4-Clorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	27	9-(2-Aminoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
15	28	6-(4-Metoxibencilo)-9-(2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)etilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
20	29	6-(4-Metoxibencilo)-9-(2-((1-feniletilo)amino)etilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
25	30	6-(4-Metoxibencilo)-9-vinilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
30	31	6-(4-Metoxibencilo)-9-((metoximetoxi)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
35	32	9-(1-Etoxivinilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
40	33	9-(Hidroximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
45	34	9-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
50	35	9-((Dimetilamino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
55	36	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
60	37	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-metilpiperazina-1-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
65	38	9-((3,3-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
70	39	9-((2,2-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
75	40	9-((2-Etilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
80	41	9-((2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
85	42	6-(4-Metoxibencilo)-9-((2,2,6,6-tetrafluoromorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
90	43	9-(8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
95	44	6-(4-Metoxibencilo)-9-((1-metilo-8-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]decano-2-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
100	45	6-(4-Metoxibencilo)-9-((2-metilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
105	46	6-(4-Metoxibencilo)-9-((3-metilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
110	47	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
115	48	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-metilo-1,4-diazepano-1-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
120	49	9-((1,4-Oxazepano-4-il)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
125	50	9-((4-Acetilo-1,4-diazepano-1-il)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
130	51	9-((Ciclohexil(metilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
135	52	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-metoxipiperidina-1-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
140	53	6-(4-Metoxibencilo)-9-((metil(tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
145	54	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-(2-metoxietilo)piperazina-1-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
150	55	9-((Isopropil(2-metoxietilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
155	56	6-(4-Metoxibencilo)-8-((4-metilpiperazina-1-il)metilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
160	57	6-(4-Metoxibencilo)-8-(morpholinometilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
165	58	6-(4-Metoxibencilo)-8-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
170	59	6-(4-Metoxibencilo)-8-(tiomorpholinometilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
175	60	8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
180	61	6-(4-Metoxibencilo)-9-(((2-metoxietilo)(metilo)amino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;

(Continuado)

	62	7-((6-(4-Metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)metilo)tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-3(5H)-ona;
5	63	9-((2S,5S)-2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	64	9-((2R,5R)-2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
15	65	6-(4-Metoxibencilo)-9-(piperazina-1-ilmetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
20	66	9-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazina-1-ilo)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
25	67	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-(tetrahidrofuran-3-ilo)metilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
30	68	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-(metsulfonilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
35	69	4-((6-(4-Metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo) metilo)-N,N-dimetilpiperazine-1-sulfonamide;
40	70	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-(2,2,2-trifluoroacetilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
45	71	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-(tetrahidrofuran-3-carbonilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
50	72	6-(4-Metoxibencilo)-9-(morpholinometilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
55	73	8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
60	74	6-(4-Metoxibencilo)-8-(((3-metiloxetano-3-ilo)metilo)amino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
65	75	6-(4-Metoxibencilo)-8-((metil(tetrahidrofuran-3-ilo)metilo)amino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	76	8-(Ciclopropil(metilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	77	6-(4-Metoxibencilo)-8-((4-(metsulfonilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	78	8-((Bencilamino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	79	6-(4-Metoxibencilo)-8-((fenilamino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	80	8-(Isoindolina-2-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	81	9-Acetilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	82	9-(1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)etilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	83	9-(1-Hidroxi-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	84	9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-hidroxietilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	85	9-(1-Fluoro-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	86	9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-fluoroetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	87	6-(4-Metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	88	6-(4-Metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-morfolinoetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	89	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(trifluorometoxi)bencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	90	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3-metilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	91	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	92	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3-fluoro-4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	93	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-fluoro-4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	94	6-(3-bromo-4-Fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;

(Continuado)

	95	4-((9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-5-oxopirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-6 (5H)-ilo)metilo)benzonitrile;
5	96	6-(4-(tert-Butilo)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	97	3-((9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-5-oxopirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-6 (5H)-ilo)metilo)benzonitrile;
15	98	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(metilsulfonilo)bencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
20	99	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-metilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
25	100	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3-iodobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
30	101	6-(3,5-Difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
35	102	6-(2-Bromo-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
40	103	6-(2,6-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
45	104	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-((1-metilo-1H-indazol-6-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
50	105	6-(4-(1H-Pirazol-1-ilo)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
55	106	6-(4-(Difluorometoxi)-2-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
60	107	6-(3,5-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
65	108	6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	109	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-(trifluorometilo)tio)bencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	110	6-(3-Cloro-4-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	111	6-(3,4-DiClorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	112	6-(2-Cloro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	113	6-(2-(Difluorometoxi)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	114	6-(4-Cloro-3-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	115	6-(3-Cloro-5-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	116	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(2-oxopirrolidina-1-ilo)bencilo)pirido [3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	117	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etoxybencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	118	6-(3,4-Difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	119	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(metiltio)bencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	120	6-(2-Cloro-4-(metilsulfonilo)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	121	6-(4-Metoxibencilo)-8-(fenoximetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	122	6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((4-isopropilpiperazina-1-ilo)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	123	6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	124	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,4,5-trifluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	125	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-isopropilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;

(Continuado)

	126	6-(4-(Difluorometoxi)bencilo)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
5	127	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etoxi-3,5-difluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	128	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-ethinilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	129	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-iodobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	130	6-(3,4-Dimetoxibencilo)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
15	131	6-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxibencilo)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	132	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxi-3-metilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
20	133	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	134	6-(2,5-Difluorobencilo)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
25	135	6-(2,4-Difluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	136	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(trifluorometilo)bencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
30	137	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	138	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-fluoro-4-metilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
35	139	6-(2-Cloro-4,5-difluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	140	6-(3-Cloro-2,4-difluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
40	141	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3,4,5-trimetoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	142	6-(2,4-diClorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
45	143	6-(2,4-DiCloro-5-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	144	6-(2-Cloro-4-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
50	145	6-(4-Cloro-2-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	146	9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
55	147	6-(4-Cloro-2,6-difluorobencilo)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	148	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3,5-dimethylbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
60	149	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,3,4-trifluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	150	6-(2,3-diClorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
65	151	6-(2,3-Difluoro-4-metilbencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	152	6-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)bencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	153	6-(3,5-Dimetoxibencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	154	6-(3-Cloro-4-etoxi-5-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	155	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etoxi-2,3-difluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	156	9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3,4,5-trifluorobencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;

(Continuado)

5	157	6-Bencilo-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfílico)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	158	6-(3,4-Dimetilbencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfílico)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	159	6-(2,4-Dimetilbencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfílico)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
10	160	9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfílico)metilo)-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	161	6-(Benzó[d][1,3]dioxol-5-il)metilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfílico)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
15	162	6-(4-Metoxibencilo)-9-(morfolinometilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
	163	6-(4-Metoxibencilo)-9-((2-metilmorfílico)metilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
	164	6-(4-Metoxibencilo)-9-(piperidina-1-il)metilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
	165	6-(4-Metoxibencilo)-9-((4-metoxipiperidina-1-il)metilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
	166	9-((4-Acetilpiperazina-1-il)metilo)-6-(4-metoxibencilo)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona;
20	167	9-((1,4-Oxazepano-4-il)metilo)-6-(2,3-difluoro-4-metoxibencilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
	168	6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((3-metilmorfílico)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona; and
25	169	6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((3-hidroxiazetidina-1-il)metilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-one.

Compuestos etiquetados isotópicamente

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula I, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o masa Número generalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de carbono, cloro, flúor, hidrógeno, yodo, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y tecnecio, incluyendo ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}C , ^{18}F , ^{2}H , ^{3}H , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S y $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden compuestos (y los derivados de tales compuestos, como sales y profármacos farmacéuticamente aceptables) que contienen los isótopos mencionados anteriormente u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden los compuestos marcados isotópicamente son útiles en la distribución a tejidos de fármacos y sustratos y en ensayos de ocupación de dianas. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotones individuales) y en PET (tomografía por emisión de positrones), como se explica más adelante en este documento.

Derivados

La presente divulgación también proporciona derivados de un compuesto de Fórmula (I), que incluye, pero no se limita a, una sal, solvato, conformador o forma cristalina/polimorfo. En un aspecto específico, la presente invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Sales

Por consiguiente, en una realización, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), y métodos que usan tales sales.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, borato, nitrato, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propioslatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, vesilato, mesilato y mandelatos.

Cuando el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable

deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, como el ácido clorhídrico., ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, 5 ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, como el ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, como el ácido aspártico, ácido glutárico o ácido glutámico, un ácido aromático, como el ácido benzoico, 10 ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, ácido sulfónico, como el ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos como los que se dan como ejemplos en este documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología.

15 Cuando el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases como las que se dan como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de los mismos que se consideren como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel ordinario de habilidad en esta tecnología. Ejemplos 20 ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de amino ácidos, tales como N-metilo-O-glucamina, lisina, colina, glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como como trometamina, bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

25 Solvatos

30 En otras realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un solvato de un compuesto de Fórmula (I), y el uso de tales solvatos en los métodos de la presente invención. Ciertos compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse como solvatos. En algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos.

35 Más particularmente, los solvatos incluyen aquellos formados a partir de la interacción o los complejos de los compuestos de la invención con uno o más solventes, ya sea en solución o en forma sólida o cristalina. Dichas moléculas de disolvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. Se pueden usar otros solventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como MeOH, Metilo *t*-butilo éter, EtOAc, (*S*)-propilenglicol, (*R*)-propilenglicol, 1,4-butinodiol. y similares. Los hidratos incluyen compuestos formados por una incorporación de una o más moléculas de agua.

40 Conformadores y formas cristalinas/polimorfos

45 En otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden formas conformadoras y cristalinas de un compuesto de Fórmula (I), y el uso de estos derivados en los métodos de la presente invención. Un conformador es una estructura que es un isómero conformacional. La isomería conformacional es el fenómeno de las moléculas con la misma fórmula estructural pero con diferentes conformaciones (conformadores) de átomos en torno a un enlace giratorio.

50 Un polimorfo es una composición que tiene la misma fórmula química, pero un estado sólido o estructura cristalina diferente. Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse en forma cristalina. Además, ciertas formas cristalinas de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse como co-cristales. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener en una de varias formas polimórficas, como una mezcla de formas cristalinas, como una forma polimórfica, o como una forma amorfa.

55 Profármacos

60 La presente divulgación también se refiere a profármacos de los compuestos de Fórmula (I), y al uso de tales profármacos farmacéuticamente aceptables en métodos descritos en el presente documento, particularmente métodos terapéuticos. Los profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo de amino ácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de amino ácidos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un amino libre, hidroxi o grupo de ácido carboxílico de un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de residuos de amino ácidos incluyen los veinte amino ácidos naturales, comúnmente designados por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilisididina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrocina homocisteína, homoserina, ornitina y

metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, derivando grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) como amidas o ésteres alquílicos. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, alquilo C₁₋₆ aminas primarias y di(alquilo C₁₋₆)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen aquellos que se derivan de amoníaco, aminas primarias de alquilo C₁₋₃ y di(alquilo C₁₋₂)aminas. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆, fenilo y ésteres fenilo (alquilo C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar derivatizando grupos hidroxi libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximatinoloxarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los descritos en Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130.

Los derivados de carbamato de los grupos hidroxi y amino también pueden producir profármacos. Los derivados de carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de los grupos hidroxi también pueden proporcionar profármacos. Derivatización de grupos hidroxi como éteres (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades de éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de amino ácido como se describe anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en Robinson et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10-18. Las aminas libres también se pueden derivar en amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

Los profármacos pueden determinarse usando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica (p. ej., Bundgard (ed.), 1985, *Design of prodrugs*, Elsevier; Krosgaard-Larsen et al., (Eds.), 1991, *Design and Application of Prodrugs*, Harwood Academic Publishers).

Metabolitos

La presente descripción también se refiere a un metabolito de un compuesto de Fórmula (I), como se define en el presente documento, y sales del mismo. La presente divulgación se refiere además al uso de dichos metabolitos, y sales de los mismos, en los métodos descritos en el presente documento, incluidos los métodos terapéuticos.

Los metabolitos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas de rutina conocidas o disponibles en la técnica. Por ejemplo, los metabolitos aislados pueden producirse enzimáticamente y sintéticamente (p. ej., Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; y Bodor, *Adv Drug Res.* 1984, 13, 224-231).

COMPOSICIONES

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan, solos o en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas. Una composición farmacéutica de la invención comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un agente activo de acuerdo con la invención; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Formulaciones y Administración

Se encuentran disponibles numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Los ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales están contenidos, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (edición actual); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores), edición actual, publicada por Marcel Dekker, Inc., así como *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Osol, ed.), 1980, 1553-1593.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un animal, especialmente a un humano, una dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear formas orales, rectales, tópicas, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares.

Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y el propósito para los cuales se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes generalmente se seleccionan en base a los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como

seguros (GRAS) para ser administrados a un animal. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos como el agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicos (p. ej., PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos para proporcionar una elegante presentación del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, un compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y apropiada.

La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede envasarse de diversas maneras, dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. En general, un artículo para su distribución incluye un recipiente que ha depositado en él la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El contenedor también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el contenedor ha depositado en él una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas.

Los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéutico aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en tabletas o pueden incorporarse directamente a los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, Metilo y propilparabenos como conservantes, un tinte y saborizante como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezclada con un surfactante no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicos líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo o vehículo líquido puede ser un medio de dispersión solvente o líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol, polietilenglicos líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La

fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir

5 agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

10 Las soluciones inyectables estériles se preparan típicamente incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con una variedad de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos comunes de preparación son el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones filtradas previamente estériles.

15 Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos en la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

20 Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las cuales los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de surfactantes no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendajes y otros apósticos, o se pueden rociar sobre el área afectada utilizando pulverizadores de tipo bomba o aerosoles.

25 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas, geles, pomadas, jabones y similares para untar, para aplicación directamente a la piel del usuario.

Dosificaciones

30 35 Las dosis útiles de los compuestos de Fórmula (I) se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica. Las dosis útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar comparando su actividad *in vitro* y la actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales a seres humanos son conocidos en la técnica (p. ej., Patente de EE.UU. Nº 4.938.949).

35 40 Los expertos en la técnica pueden determinar las dosis óptimas para ser administradas en los métodos terapéuticos de la presente invención y dependerán de múltiples factores, incluida la composición particular en uso, la resistencia de la preparación, el modo y el tiempo de administración, y el avance de la enfermedad o condición. Los factores adicionales pueden incluir características del sujeto que se está tratando, como la edad, el peso, el sexo y la dieta.

45 50 En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, más específicamente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, como 10 a aproximadamente 75 mg/kg de cuerpo peso por día, de 3 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, de 0,5 a 90 mg/kg/día, o de 1 a 60 mg/kg/día (o cualquier otro valor o rango de valores). El compuesto se administra convenientemente en una forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene aproximadamente 1 a 1000 mg, en particular aproximadamente 10 a 750 mg, y más particularmente, aproximadamente 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

55 60 Preferiblemente, el ingrediente activo debe administrarse para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μ M, preferiblemente, aproximadamente 1 a 50 μ M, y más preferiblemente, aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μ M. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución de 0,05 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrado por vía oral como un bolo que contiene aproximadamente 1 a 100 mg del ingrediente activo. Los niveles en sangre deseables se pueden mantener mediante una infusión continua para proporcionar alrededor de 0,01 a 5,0 mg/kg/h o mediante infusiones intermitentes que contienen alrededor de 0,4 a 15 mg/kg del ingrediente activo.

65

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La sub dosis misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones temporalmente distintas utilizadas de acuerdo con las composiciones y métodos de la presente invención.

5 Las cantidades o dosis efectivas de los agentes activos de la presente invención se pueden determinar mediante métodos de rutina tales como modelos, estudios de aumento de la dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración o la administración de fármacos, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el criterio del médico que lo trata. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede estar entre el 2 y aproximadamente el 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dicha composición terapéuticamente útil es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz. Una dosis ejemplar 10 está en el rango de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de agente activo por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o alrededor de 0,1 a 10 mg/kg/día en unidades de dosis únicas o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosis adecuada es de 1 a 200 mg/día, o de 5 a 50 mg/día.

15

20

Métodos y usos

Usos de compuestos etiquetados isotópicamente

25 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos marcados isotópicamente de la presente invención para uso en: (i) estudios metabólicos (preferiblemente con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^2H o ^3H); (ii) técnicas de detección o imagenología [como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)], incluidos los ensayos de distribución de tejidos o sustratos en tejidos; o (iii) en el tratamiento radioactivo de pacientes.

30 Los compuestos marcados con isótopos de las composiciones farmacéuticas de la invención de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponibles por un reactivo no marcado con isótopos. Un compuesto marcado con ^{18}F o ^{11}C puede ser particularmente preferido para PET, y un compuesto marcado con ^{123}I puede ser particularmente preferido para estudios de SPECT. La sustitución adicional con isótopos más pesados como el deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos.

40 Metodos terapeuticos

Generalmente

45 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno en un animal mediante la inhibición de PDE1, y más específicamente, PDE1B. Los métodos generalmente comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente del mismo, a un paciente que lo necesite para tratar el trastorno o enfermedad. También se describe el uso de un compuesto como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediante la 50 inhibición de la PDE1, y específicamente de la PDE1B.

55 Las indicaciones relacionadas con la PDE1 que pueden tratarse con las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, trastornos del sistema nervioso, trastornos cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades gastrointestinales y hepáticas, trastornos de cáncer, trastornos hematológicos, trastornos pulmonares y enfermedades vasculares, trastornos neurológicos y trastornos urológicos.

60 Las indicaciones relacionadas con PDE1 también abarcan enfermedades (p. ej., enfermedad de Parkinson o adicción a la cocaína) que incluyen vías de señalización aberrantes o desreguladas mediadas por PDE1 (p. ej., enfermedad de Parkinson o adicción a la cocaína), y más específicamente, PDE1B. Tales vías de señalización relacionadas con la PDE1, preferiblemente en el sistema nervioso, incluyen, pero no se limitan a, aquellas que involucran óxido nítrico, péptidos natriuréticos (p. ej., ANP, BNP, CNP), dopamina, noradrenalina, neuropeptidina, colecistocinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo (VIP), serotonina, glutamato (p. ej., receptor de NMDA, receptor de AMPA), GABA, acetilcolina, adenosina (p. ej., receptor de A2A), canabinoides, péptidos natriuréticos (p. ej., ANP, BNP, CNP) y endorfinas. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar trastornos 65 que incluyen una vía de señalización aberrante o desregulada mediada por PDE1, y específicamente, PDE1B. En un

aspecto específico, son útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por alteraciones en la señalización de la dopamina. Ver, por ejemplo, Nishi y Snyder, 2010, J Pharmacol. Sci. 114, 6-16.

Trastornos del SNC

5 La presente invención incluye un composición farmacéutica de la presente para uso en un método para tratar un trastorno del SNC, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto o composición a un paciente que lo necesite. Más específicamente, un compuesto o composición de la presente invención se puede usar en un método para tratar un deterioro cognitivo asociado con un trastorno del SNC.

10 Los trastornos del SNC dentro del alcance de la presente invención incluyen, entre otros, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el trastorno por déficit de atención (ADD), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), los trastornos neurodegenerativos, los trastornos neurodegenerativos y la enfermedad de Tourette. Síndrome, trastornos de tic, enfermedad de Lesch-Nyano, dolor, 15 distonías, abuso de sustancias o drogas, síndrome de alcoholismo fetal, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión, trastorno afectivo, trastorno maníaco-depresivo, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de la alimentación, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad, migraña, mioclonia, síndrome premenstrual, síndrome de estrés postraumático, síndrome carcinoide, apoplejía, epilepsia, trastorno del sueño o del ritmo circadiano, trastorno sexual, trastorno de estrés, hipertensión y cánceres del sistema nervioso.

20 En realizaciones específicas, el trastorno del SNC es la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve y el TDAH.

25 En otras realizaciones, el trastorno del SNC es el abuso de sustancias o drogas, o el síndrome del alcoholismo fetal.

30 En un aspecto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para mejorar la plasticidad neuronal, una propiedad esencial del cerebro que está alterada en numerosos trastornos del SNC. Al inhibir la actividad de PDE1, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden mejorar los niveles de Ca^{2+} y cAMP/cGMP, desencadenando una cascada de señalización que finalmente activa los factores de transcripción, incluida la proteína de unión al elemento sensible al AMPc (CREB). La activación de CREB puede aumentar la expresión de los genes relacionados con la plasticidad neuronal, los factores neurotróficas y las moléculas neuroprotectoras, que a su vez pueden promover los cambios funcionales y morfológicos necesarios para que se produzca la plasticidad neuronal. (Véase, por ejemplo, Tully et al., 2003. Nat. Rev. Drug. Discov. 2, 267-277; 35 Alberini, 2009, Fisiol. Rev. 89, 121-145).

40 Más generalmente, las vías de señalización de nucleótidos cíclicos, incluidas las que implican PDE1, son reguladores críticos de la función neural y la plasticidad, y se han implicado alteraciones en estas vías en diversos trastornos del cerebro. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, hay evidencia de que la acumulación de la proteína β -amiloide disminuye la fosforilación de CREB, lo que resulta en déficits cognitivos. Vitolo et al., 2002, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU.. 99, 13217-13221. De hecho, los métodos farmacológicos para aumentar los niveles de cAMP pueden restaurar la plasticidad neuronal y la LTP en los modelos de Alzheimer. Vitolo et al., 2002, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU.. 99, 13217-13221. De manera similar, se sabe que la señalización intracelular de dopamina D1 y varios receptores de serotonina, que se señalan a través de nucleótidos cíclicos, es defectuosa en diversos trastornos, 45 como depresión, esquizofrenia y trastornos cognitivos. Además, los niveles alterados de cAMP/cGMP están asociados con la enfermedad de Parkinson, y la actividad de PDE1B se incrementa en un modelo de Parkinson. Sancesario et al., 2004, Eur. J. Neurosci. 20, 989-1000). Además, la elevación crónica de los niveles de calcio (que se ha relacionado con la muerte celular) está implicada en la enfermedad de Alzheimer, así como en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Debido a que 50 la señalización de calcio puede regular la función de PDE1, los inhibidores de la presente invención son útiles para tratar tales trastornos.

Deficiencias cognitivas

55 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan en métodos para tratar un deterioro cognitivo asociado a un trastorno neurológico. A los efectos de la presente invención, el término "deterioro cognitivo" se usa indistintamente con "trastorno cognitivo", "disfunción cognitiva", "déficit cognitivo" y "discapacidad cognitiva" en esta solicitud, y se considera que todos cubren indicaciones terapéuticas similares.

60 En realizaciones específicas, la invención proporciona diversos métodos que se basan en el uso de compuestos y composiciones de la presente invención para tratar un déficit cognitivo asociado con un trastorno del SNC, tal como un deterioro cognitivo que afecta la formación de la memoria. En otro aspecto, un compuesto o composición de la presente invención se administra con un protocolo de entrenamiento cognitivo para tratar un trastorno cognitivo. En un aspecto específico, el déficit cognitivo está asociado con un trastorno del SNC seleccionado de uno o más del grupo que comprende demencias y trastornos neurodegenerativos, enfermedades

progresivas del SNC, trastornos psiquiátricos, trastornos del desarrollo y genéticos, trastornos de la memoria asociados con la edad y discapacidades para el aprendizaje.

5 Los trastornos cognitivos pueden afectar significativamente el funcionamiento social y laboral, afectando adversamente la autonomía y la calidad de vida del individuo afectado. Se estima que entre cuatro y cinco millones de estadounidenses (aproximadamente el 2% de todas las edades y el 15% de los mayores de 65 años) tienen alguna forma y grado de deterioro cognitivo. Abrams et al., Merck Manual of Geriatrics, Whitehouse Station (NJ), Medical Services (1995).

10 Los trastornos cognitivos reflejan problemas en la cognición, es decir, los procesos generales mediante los cuales se adquiere, retiene y utiliza el conocimiento. En consecuencia, los trastornos cognitivos pueden abarcar deficiencias en las funciones cognitivas tales como la concentración, la percepción, la atención, el procesamiento de la información, el aprendizaje, la memoria y/o el lenguaje. Los trastornos cognitivos también pueden abarcar deficiencias en el aprendizaje psicomotor, que incluyen habilidades físicas, como el movimiento y la coordinación; 15 interrupciones en las habilidades motoras finas, como la capacidad para utilizar instrumentos o herramientas de precisión; y déficits en las habilidades motoras gruesas, como las que se obtienen en la danza, el rendimiento musical o atlético.

20 Los trastornos cognitivos también pueden abarcar deficiencias en las funciones ejecutivas, que incluyen habilidades subyacentes a la planificación y ejecución de comportamientos orientados a objetivos. Tales habilidades incluyen flexibilidad, es decir, la capacidad de cambiar rápidamente al modo mental apropiado; anticipación y predicción basada en el reconocimiento de patrones; razonamiento y resolución de problemas; toma de decisiones; 25 memoria de trabajo, es decir, la capacidad de mantener y manipular información derivada interna (o externamente) en tiempo real; autorregulación emocional, que incluye la capacidad de reconocer y manejar las emociones para un buen desempeño; secuenciación, como la capacidad de diseccionar acciones complejas en unidades manejables y priorizarlas en el orden correcto; y la autoinhibición, es decir, la capacidad de soportar la distracción y los impulsos internos.

30 Los trastornos cognitivos ocurren comúnmente en asociación con trastornos del SNC (también denominados afecciones del SNC o enfermedades del SNC). Dichos trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, las siguientes categorías (que no se excluyen mutuamente):

35 (1) demencias, como las asociadas con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson; la enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, Creutzfeldt-Jakob, ELA, demencia del SIDA y otros trastornos neurodegenerativos; así como las discapacidades cognitivas asociadas con enfermedades progresivas que afectan al sistema nervioso, como la esclerosis múltiple.

40 (2) trastornos psiquiátricos, que incluyen trastornos afectivos (trastornos del estado de ánimo), como depresión y trastorno bipolar; trastornos psicóticos, como la esquizofrenia y el trastorno delirante; y trastornos neuróticos y de ansiedad, como fobias, trastornos de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de la alimentación y trastorno de estrés postraumático;

45 (3) condiciones de desarrollo y genéticas que afectan la función cognitiva, como trastornos del espectro autista; trastornos del espectro alcohólico fetal (FASD); Síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Down y otras formas de retraso mental; y trastornos progresivos que afectan al sistema nervioso, como la esclerosis múltiple;

50 (4) pérdidas dependientes del trauma de las funciones cognitivas, tales como deficiencias en la memoria, el lenguaje o las habilidades motoras resultantes de un trauma cerebral; lesión craneal; trastornos cerebrovasculares, como apoplejía, isquemia, hipoxia e infección viral (p. ej., encefalitis); excitotoxicidad; convulsiones y el abuso del alcohol;

55 (5) deficiencias de memoria asociadas con la edad, incluidas aquellas que afectan a pacientes en etapas tempranas de deterioro cognitivo, como en el deterioro cognitivo leve (MCI); y

55 (6) discapacidades de aprendizaje, como discapacidades de percepción, dislexia y trastornos por déficit de atención.

60 En algunos casos, los deterioros cognitivos pueden ser un resultado directo de un trastorno del SNC. Por ejemplo, las deficiencias en el habla y el lenguaje pueden ser el resultado directo de un derrame cerebral o lesión en la cabeza que daña las regiones del cerebro que controlan el habla y el lenguaje, como en la afasia.

65 En otros casos, las alteraciones cognitivas pueden asociarse con un síndrome de desarrollo complejo, trastorno del SNC o síndrome genético. Por ejemplo, tales deficiencias incluyen deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia o la enfermedad de Parkinson, o deficiencias en el control ejecutivo que acompañan el autismo o el retraso mental.

En otros casos, tales alteraciones pueden ser el resultado de enfermedades progresivas que afectan la función del SNC, como la esclerosis múltiple (EM). Alrededor de la mitad de los pacientes con EM experimentarán problemas con la función cognitiva, como pensamiento lento, disminución de la concentración y deterioro de la memoria. Tales problemas generalmente ocurren más tarde en el curso de la EM, aunque en algunos casos ocurren mucho antes, si no en el inicio de la enfermedad.

Entrenamiento cognitivo aumentado

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de la presente invención se administran junto con entrenamiento cognitivo para mejorar la eficiencia de dicho entrenamiento. La frase "en conjunción" significa que un compuesto o composición de la presente invención mejora la función de la ruta CREB durante el entrenamiento cognitivo. Como se usa en este documento, el término "entrenamiento cognitivo" es intercambiable con "protocolo de entrenamiento", "entrenamiento" y "protocolo de entrenamiento cognitivo".

Protocolos de entrenamiento

Los protocolos de entrenamiento cognitivo y los principios subyacentes son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 7.868.015 (y las referencias citadas en el mismo); Klingberg et al., 2005, J. Am. Acad Child. Adolesc Psychiatry 44, 177-186; Belleville et al., 2006, Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 22, 486-499; Jaeggi et al., 2008, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 105, 6829-6833; Lustig et al., 2009, Neuropsychol. Rev. 19, 504-522; Parque y Reuter-Lorenz, 2009, Ann. Rev. Psych. 60, 173-196; Chein et al., 2010, Psychon. Toro. Rev. 17, 193-199; Klingberg, 2010, Trends Cogn. Sci. 14, 317-324; Owen et al., 2010, Nature 465, 775-778; Jaeggi et al., 2011, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 108, 10081-10086.

Los protocolos de entrenamiento cognitivo se dirigen a numerosas dimensiones cognitivas, que incluyen la memoria, la concentración y la atención, la percepción, el aprendizaje, la planificación, la secuenciación y la decisión. Se pueden proporcionar a un sujeto uno o más protocolos (o módulos) que subyacen a un programa de entrenamiento cognitivo.

En algunas realizaciones, los protocolos se pueden usar para tratar, o rehabilitar, deficiencias cognitivas en sujetos afectados. Dichos protocolos pueden ser restaurativos o correctivos, con la intención de restablecer las habilidades y funciones cognitivas anteriores, o pueden centrarse en retrasar o ralentizar el deterioro cognitivo debido a una enfermedad neurológica. Otros protocolos pueden ser compensatorios, proporcionando un medio para adaptarse a un déficit cognitivo mediante la mejora de la función de los dominios cognitivos relacionados y no involucrados. En otras realizaciones, los protocolos se pueden usar para mejorar habilidades particulares o funciones cognitivas en individuos por lo demás sanos. Por ejemplo, un programa de entrenamiento cognitivo podría incluir módulos enfocados en retrasar o prevenir el deterioro cognitivo que normalmente acompaña al envejecimiento; aquí el programa está diseñado para mantener o mejorar la salud cognitiva.

En general, un protocolo de entrenamiento cognitivo (o módulo) comprende un conjunto de ejercicios distintos que pueden ser específicos del proceso o basados en habilidades: La capacitación específica del proceso se enfoca en mejorar un dominio cognitivo particular, como la atención, la memoria, el lenguaje o las funciones ejecutivas. Aquí la diana del entrenamiento cognitivo es obtener una mejora general que se transfiera de las actividades entrenadas a las actividades no entrenadas asociadas con la misma función cognitiva o dominio. Por ejemplo, se puede usar un protocolo de entrenamiento cognitivo auditivo para tratar a un estudiante con problemas de atención auditiva. Al final de la capacitación, el estudiante debe mostrar una mejora generalizada en la atención auditiva, manifestada por una mayor capacidad para atender y concentrarse en la información verbal presentada en la clase y, por lo tanto, recordar anotar y completar las tareas asignadas. De manera similar, un protocolo de entrenamiento cognitivo puede dirigirse a una función ejecutiva deteriorada en un sujeto autista, lo que evita que el sujeto realice instrucciones para completar una actividad, como preparar una comida, limpiar la habitación o prepararse para ir a la escuela por la mañana. El entrenamiento cognitivo le permite al sujeto enfocar su atención y concentración y, como resultado, completar la secuencia de tareas requeridas para tales actividades.

El entrenamiento cognitivo basado en habilidades está dirigido a mejorar el rendimiento de una actividad o habilidad en particular. Aquí la diana del entrenamiento cognitivo es obtener una mejora general en la habilidad o capacidad. Por ejemplo, un protocolo de entrenamiento puede enfocarse en aprender un nuevo idioma, tocar un instrumento musical o mejorar la memoria. Los diferentes ejercicios dentro de dicho protocolo se centrarán en los componentes básicos que subyacen a la habilidad. Los módulos para aumentar la memoria, por ejemplo, pueden incluir tareas dirigidas al reconocimiento y uso de los hechos, y la adquisición y comprensión de reglas de conocimiento explícito.

Algunos programas de rehabilitación cognitiva pueden basarse en una estrategia única (como el entrenamiento cognitivo asistido por computadora) que se dirige a una función cognitiva aislada o múltiples

funciones al mismo tiempo. Por ejemplo, el método de prueba CogState comprende una gama personalizable de tareas cognitivas computarizadas capaces de medir la línea de base y el cambio en los dominios cognitivos subyacentes a la atención, la memoria, la función ejecutiva, así como el lenguaje y la cognición socioemocional. Ver, por ejemplo, Yoshida et al., 2011, PLoS ONE 6, e20469; Frederickson et al., 2010, Neuroepidemiology 34, 65-75.

5 Otros programas de rehabilitación cognitiva pueden utilizar un enfoque integrado o interdisciplinario. Los programas de entrenamiento cognitivo pueden incluir juegos de computadora, dispositivos de juegos de mano, ejercicios interactivos y pueden emplear retroalimentación y modelos adaptativos.

Agentes de aumento

10 El entrenamiento cognitivo generalmente requiere múltiples sesiones de entrenamiento para lograr los beneficios deseados. Esto puede ser costoso y llevar mucho tiempo, lo que disuade al cumplimiento de los sujetos y la realización de beneficios del mundo real que perduran en el tiempo.

15 La eficiencia del entrenamiento cognitivo puede mejorarse administrando ciertos agentes (conocidos como agentes de aumento) junto con el entrenamiento cognitivo. Dichos agentes de aumento tienen la capacidad de mejorar la función de la ruta CREB. Más particularmente, este método (conocido como entrenamiento cognitivo aumentado o ACT) puede disminuir el número de sesiones de entrenamiento requeridas para mejorar el desempeño de una función cognitiva, en relación con la mejora observada por el entrenamiento cognitivo solo. Ver, por ejemplo, US 7.868.015; US 7.947.731; US 2008/0051437.

20 En una realización particular, el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en el método comprende los pasos de: (a) proporcionar entrenamiento cognitivo a un sujeto que necesita tratamiento de un déficit cognitivo en condiciones suficientes para producir una mejora en el desempeño de dicho animal de una función cognitiva cuyo deterioro se asocia con dicho déficit cognitivo; (b) administrar un compuesto o composición de la presente invención al animal junto con dicho entrenamiento cognitivo; repetir los pasos (a) y (b) una o más veces; y (d) reducir el número de sesiones de entrenamiento suficientes para producir la mejora en el rendimiento, en relación con la mejora en el rendimiento producido por el entrenamiento cognitivo solo.

25 30 Más generalmente, los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden usar junto con cualquier enfoque psicoterapéutico que pretende modular la función cognitiva en el cerebro, mejorando así la eficacia de dicha terapia al reducir el número de sesiones - y por lo tanto tiempo- necesario para obtener beneficios.

35 40 En un aspecto específico, el déficit cognitivo tratado por estos métodos es o incluye deterioro de la memoria, y más particularmente, un defecto en la memoria a largo plazo. La memoria a largo plazo (LTM) generalmente comprende dos propiedades biológicas principales. Primero, la formación de la memoria a largo plazo requiere la síntesis de nuevas proteínas. En segundo lugar, implica la transcripción que responde a AMPc y está mediada a través de los factores de transcripción de la familia de proteínas de unión al elemento de respuesta-AMPc (CREB). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar la formación de la memoria en un animal, y más particularmente, la memoria dependiente de la transcripción.

Ensayos de comportamiento

45 Se dispone de numerosos ensayos de comportamiento para evaluar la capacidad de un compuesto candidato para mejorar la formación de la memoria, incluidos los ensayos de condicionamiento contextual, de condicionamiento temporal y de reconocimiento de objetos. (Ver ejemplos biológicos). Otros ejemplos no limitativos de protocolos de entrenamiento apropiados para evaluar la memoria incluyen aquellos que incorporan o se relacionan con sesiones de entrenamiento múltiples, sesiones de entrenamiento espaciadas, entrenamiento de miedo contextual con ensayos individuales o múltiples, condicionamiento del miedo de rastreo con ensayos individuales o múltiples, memoria contextual en general, memoria temporal, memoria espacial, memoria episódica, memoria de evitación pasiva, memoria de evitación activa, memoria de preferencia de alimentos, evitación condicionada del gusto y memoria de reconocimiento social.

50 55 Los protocolos de entrenamiento también pueden usarse de acuerdo con la presente invención como entenderán los expertos en la técnica. Estos protocolos de entrenamiento pueden dirigirse hacia la evaluación de, sin limitación, la formación de memoria o el rendimiento cognitivo dependiente de hipocampo, amígdala, corteza y/o amígdala.

60 Trastornos cardiovasculares

65 Las enzimas PDE1 y los nucleótidos cíclicos están emergiendo como mediadores clave de los procesos patológicos que subyacen a muchos trastornos vasculares, como la hipertensión y el infarto de miocardio. Por ejemplo, la PDE1 parece desempeñar un papel en la regulación de la hipertrofia de los cardiomiositos a través de un mecanismo que involucra interferencias entre el Ca^{2+} y la señalización de nucleótidos cíclicos. Ver, por ejemplo,

Miller et al., 2011, Basic Res. Cardiol. 106, 1023-1039; Miller et al., 2009, Circ. Res. 105, 956-964. Además, las enzimas PDE1 constituyen la mayoría de la actividad hidrolítica de cAMP y cGMP en el miocardio humano, implicándolas en la regulación de las vías de señalización implicadas en la insuficiencia cardíaca.

5 Por consiguiente, la presente invención incluye el uso de una composición farmacéutica del presente documento en un método para tratar un trastorno cardiovascular, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto o composición a un paciente que lo necesite.

10 Las enfermedades cardiovasculares dentro del alcance de la presente invención abarcan, pero no se limitan a, angina de pecho, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, arritmias auriculares y ventriculares, enfermedades vasculares hipertensivas, enfermedades vasculares periféricas y aterosclerosis.

15 En algunas realizaciones, el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en los métodos para tratar un trastorno cardiovascular de acuerdo con la presente invención comprenden aumentar la concentración de cGMP, la concentración de cAMP, o ambos, en cualquier parte del músculo cardíaco de un sujeto, el método comprende administrar al sujeto un compuesto o composición descrita en el presente documento.

20 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser útiles para reducir la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea en un animal.

Trastornos renales

25 Los inhibidores de PDE1 son agentes terapéuticos emergentes para la enfermedad renal progresiva. Ver, por ejemplo, Cheng et al., 2007, Soc. Exp. Biol. Med. 232, 38-51. De acuerdo con estos hallazgos, estudios recientes indican que el cAMP y el cGMP regulan una variedad de vías de señalización involucradas en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal, incluidas las vías que modulan la mitogénesis, la inflamación y la síntesis de matriz extracelular. Ver, por ejemplo, Wang et al., 2010, Kidney Int. 77, 129-140.

30 Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos o composiciones para uso en métodos para tratar un trastorno renal, que comprenden administrar una cantidad eficaz del compuesto o composición a un paciente que lo necesite. En un aspecto particular, el trastorno renal se selecciona de uno o más del grupo que comprende estenosis de la arteria renal, pielonefritis, glomerulonefritis, tumores renales, enfermedad renal poliquística, lesión al riñón y daño resultante de la radiación del riñón.

35 **Trastornos hematológicos**

40 La PDE1B se expresa altamente en el sistema hematológico, incluidos los leucocitos (sangre periférica), las células estromales de la médula ósea, las células CD33+ de la médula ósea, las células CD34+ de la sangre del cordón umbilical, la sangre del cordón umbilical de los neutrófilos, la sangre periférica de los neutrófilos, el bazo, la cirrosis hepática del bazo. Por consiguiente, la presente invención incluye compuestos o composiciones para uso en métodos para tratar un trastorno hematológico, que comprende administrar un compuesto o composición en el presente documento a un paciente que lo necesite. Las enfermedades hematológicas dentro del alcance de la presente invención comprenden trastornos de la sangre y todos sus constituyentes, que incluyen, entre otros, anemias, trastornos mieloproliferativos, trastornos hemorrágicos, leucopenia, trastornos eosinófilos, leucemias, linfomas, discrasias de células plasmáticas y trastornos de bazo.

Enfermedades gastrointestinales y hepáticas

50 La PDE1B muestra la expresión diferencial entre tejido del estómago enfermo (p. ej., canceroso) y sano, enfermo (p. ej., canceroso) versus tejido sano del íleon, enfermo (cirrótico) versus hígado sano. Por consiguiente, la presente invención incluye compuestos o composiciones para uso en métodos para tratar un trastorno gastrointestinal, que comprenden administrar un compuesto o composición en el presente documento a un paciente que lo necesite. Las enfermedades gastrointestinales dentro del alcance de la presente invención comprenden, pero no se limitan a, trastornos del esófago, estómago, duodeno, páncreas, intestino e hígado.

Trastornos del cáncer

60 La PDE1B muestra una expresión alta en numerosos tejidos cancerosos, incluidos tumores del estómago, íleon, ovario, mama y riñón, así como expresión diferencial entre estómago, íleon, pulmón, ovario, mama y riñón cancerosos y sanos. Por consiguiente, la presente invención incluye compuestos o composiciones para uso en métodos para tratar un trastorno de cáncer, que comprenden administrar un compuesto o composición en el presente documento a un paciente que lo necesite. Los trastornos de cáncer dentro del alcance de la presente invención comprenden, pero no se limitan a, neoplasias, displasias, hiperplasias y neoplasias, que incluyen cánceres del estómago, íleon, ovario, mama y riñón.

Trastornos neurodegenerativos

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar los efectos de lesiones o enfermedades que dan como resultado una degeneración neuronal o un método para promover la neurogénesis o el desarrollo de neuritas. Estos métodos implican administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la presente invención. Se ha encontrado que los inhibidores de PDE1 de la presente invención promueven el crecimiento de neuritas y la neurogénesis.

10 Alternativamente, al menos una composición farmacéutica de la presente invención se usa para tratar células madre o células progenitoras neuronales antes de que las células se administren al paciente mediante implantación en el sitio de la degeneración neuronal. En algunas realizaciones, el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en los métodos descritos en el presente documento implica la modulación de la neurogénesis o el crecimiento de neuritas ex vivo con un compuesto tal que una composición que contiene células madre neurales, células progenitoras neurales y/o células neurales diferenciadas puede administrarse posteriormente a un individuo para tratar una enfermedad o afección. En algunas realizaciones, el uso de una composición farmacéutica de la presente invención en el método de tratamiento comprende los pasos de poner en contacto una célula madre neural o una célula progenitora neural con uno o más compuestos de la invención para modular el crecimiento de neuritas y trasplantar las células en un paciente que lo necesita o recibe tratamiento. Los métodos para transplantar células madre y progenitoras son conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento permiten el tratamiento de enfermedades o afecciones al reemplazar o reponer directamente las neuronas dañadas o disfuncionales.

15

20

25

El uso de una composición farmacéutica de la presente invención en el método que promueve la neurogénesis está involucrado en la renovación celular en el sistema nervioso central (SNC) e incluye todos los tipos de células del SNC.

30 En una realización, los compuestos o composiciones de la presente invención se usan para tratar lesiones primarias del sistema nervioso, por ejemplo, lesiones de cabeza cerrada y traumatismo cerrado, como las causadas por la participación en deportes peligrosos, traumas penetrantes, como heridas de bala, accidente cerebrovascular hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, glaucoma, isquemia cerebral o daños causados por una cirugía como la extirpación del tumor o incluso pueden promover la regeneración nerviosa para mejorar o acelerar la curación de dichas lesiones o de enfermedades neurodegenerativas como las que se analizan a continuación. Además, los compuestos o composiciones se pueden usar para tratar una enfermedad o trastorno que da como resultado un proceso degenerativo.

35

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan para inhibir la degeneración secundaria que, de lo contrario, puede seguir a una lesión del sistema nervioso primario.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar para tratar diversas enfermedades o trastornos del sistema nervioso central o periférico, incluyendo neuropatía diabética, esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Las lesiones de los nervios periféricos y las neuropatías periféricas o localizadas, que incluyen, entre otras, porfiria, neuropatía sensitiva aguda, neuropatía atáxica crónica, complicaciones de diversos fármacos y toxinas, polineuropatías amiloideas, adrenomieloneuropatía, neuropatía axonal gigante, pueden tratarse con este método.

45

Además, los compuestos se pueden usar para tratamientos postoperatorios, como la extirpación de tumores del SNC y otras formas de cirugía en el SNC. Los compuestos también pueden usarse para el tratamiento del trauma de la médula espinal.

EJEMPLOS

La presente descripción se ilustrará adicionalmente mediante los ejemplos.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

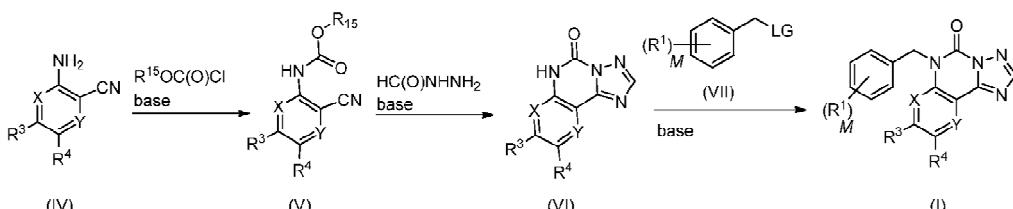
55 Se describirán ahora los compuestos ejemplares útiles en las composiciones farmacéuticas y usos de la invención con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos a continuación.

Esquemas sintéticos

60 Un experto en la técnica reconocerá que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida pueden seleccionarse adecuadamente de modo que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a cabo a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado para proporcionar el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente

deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son las definidas anteriormente en referencia a la Fórmula (I). Las reacciones pueden realizarse entre -78° C y la temperatura de reflujo del disolvente. Las reacciones pueden calentarse empleando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Las reacciones también pueden llevarse a cabo en recipientes a presión sellados por encima de la temperatura de reflujo normal del disolvente.

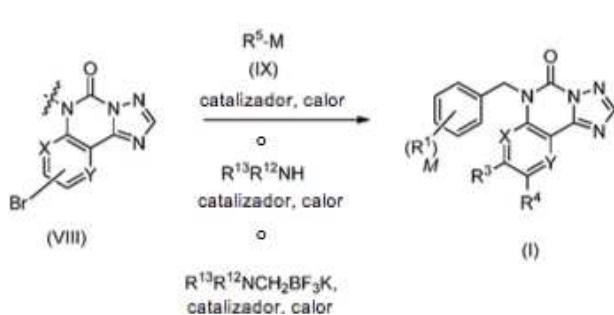
Esquema 1



Según el Esquema 1, los compuestos de fórmula (IV) disponibles en el mercado o accesibles por medios sintéticos están alcoxifilados con un reactivo tal como cloroformiato de fórmula $R^{15}OC(O)Cl$, donde R^{15} es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, y similares, una base tales como piridina, carbonato de sodio, bis(trimetilosilo) amida de litio, y similares, en un disolvente como THF, DCM, DCE o una mezcla de los mismos, a temperaturas que oscilan entre -78° C y la temperatura ambiente, durante un período de 12 a 24 h, proporciona carbamatos de fórmula (V). Carbamatos de fórmula (V), cuando se calientan con formilhidrazina, una base tal como tri-n-propilamina, en un disolvente tal como 2-metoxietanol, 1-metilpirrolidinona, y similares, a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 130° C, durante un período de 12 a 30 h, proporcionar los compuestos de triazolopirimidinona de fórmula (VI). Los compuestos de Fórmula (I) se preparan a partir de compuestos de triazolopirimidinona de fórmula (VI), por reacción con un electrófilo adecuado de fórmula (VII), donde LG es un grupo saliente tal como $-Cl$, $-Br$, $-O-SO_2CH_3$, y como, una base como K_2CO_3 . NaH y similares, en un solvente adecuado como DMF, 1-metilpirrolidinona, y similares, a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 60° C, durante un período de 12 a 30 h.

Los compuestos de fórmula (IV), en donde R^4 es $-(CR^{10}R^{11})_{1-3}NR^{12}R^{13}$, se preparan mediante la reacción de 2-amino-5-bromonicotinonitrilo disponible comercialmente con aminometilo(trifluoroboratos) sintéticamente accesibles.

Esquema 2



Según el Esquema 2, los compuestos de bromo de fórmula (VIII) se hacen reaccionar en condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio o cobre, por ejemplo, en condiciones de reacción de Suzuki, mediante la reacción de compuestos de bromo de fórmula (VIII), con disponibilidad comercial o ácidos borónicos accesibles sintéticamente o ésteres de fórmula (IX), donde R^5 es arilo o heteroarilo, y M es boro, en un disolvente como DME, ACN, tolueno, EtOH, H_2O o una mezcla de ellos, en presencia de una base tales como, $NaHCO_3$. Na_2CO_3 . K_2CO_3 . K_3PO_4 , Cs_2CO_3 y similares, y en un catalizador de metal de organotransición tal como $PD_2(dbu)_3$, $Pd(dppf)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, y similares, utilizando el calentamiento convencional o de microondas, a temperaturas que varían de 80 a 120°C, proporciona compuestos de Fórmula (I), donde R^3 o R^4 es arilo o heteroarilo.

Los compuestos bromo de fórmula (VIII) se hacen reaccionar en condiciones de Stille, por reacción con reactivos organometálicos de alquilo o alquinilo, como tributilo (vinilo) estannano, y similares, un catalizador de paladio tal como $Pd(PPh_3)_4$, en un solvente como tolueno, dioxano y similares, a temperaturas que oscilan entre 80 y 120° C durante un período de 16 h proporciona compuestos de vinilo de Fórmula (I), donde R^3 o R^4 es $-CH = CH_2$,

$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{C}(\text{CH}_2)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$. Otros ejemplos de reactivos vinilorganometálicos que pueden emplearse son los trifluoro(vinilo)boratos de potasio, reactivos de organozinc y organomagnesio.

Además de las condiciones de Suzuki y Stille, se pueden emplear otras reacciones de acoplamiento conocidas en la técnica, por ejemplo, reacción con organozinc, organomagnesio, reactivos y similares.

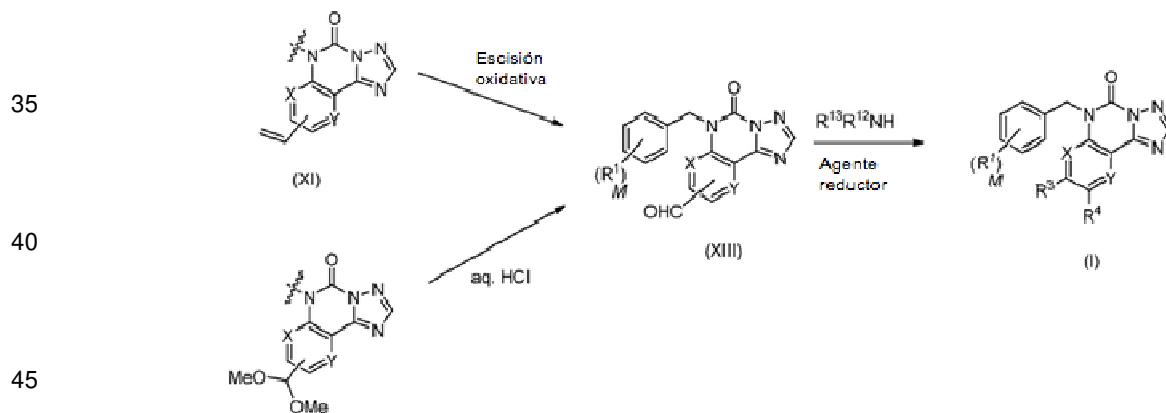
Los compuestos bromo de fórmula (VIII) se hacen reaccionar en condiciones de acoplamiento de cobre, por ejemplo, por reacción de un heteroarilo tal como, entre otros, 6-metilpiridazina-3(2H)-ona, Cul, un aditivo tal como trans 1,2-diaminociclohexano, una base como Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente como el dioxano, empleando calentamiento convencional o por microondas, a temperaturas de 80 a 120°C, durante un período de 10-16 h, para proporcionar compuestos de Fórmula (I), donde R^3 o R^4 es heteroarilo.

Alternativamente, los compuestos de bromo de fórmula (VIII) se hacen reaccionar en condiciones de acoplamiento de paladio, por ejemplo, por reacción con una amina de fórmula $\text{NHR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, un ligando como BINAP, una base como Cs_2CO_3 , y similares, en un disolvente tal como tolueno, empleando calentamiento convencional o por microondas, a temperaturas que varían de 80 a 120°C, durante un período de 10 a 18 h, para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Reacciones de acoplamiento cruzado adicionales de compuestos bromo de fórmula (VIII) con aminometilo (trifluoroboratos) de fórmula $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NCH}_2\text{BF}_3\text{K}$, un catalizador tal como $\text{PdCl}_2(\text{dpdf})\text{-DCM}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2-diclohexilfosfino-2,4,6-triiso-propilbifenilo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y similares, una base como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , $t\text{-BuOK}$, K_3PO_4 , en un disolvente como tolueno, 1,4-dioxano, DMF, DMA, a temperaturas que varían de 80 a 120°C, durante un período de 10-16 h, proporcionan compuestos de Fórmula (I).

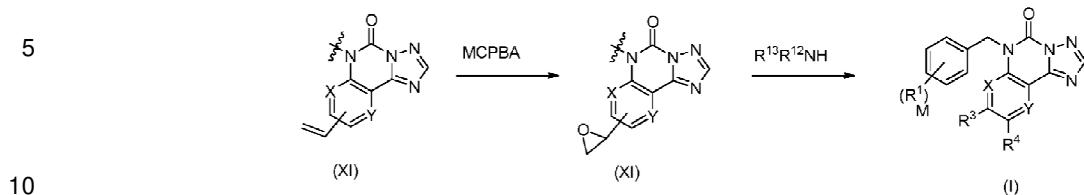
De manera similar, las transformaciones representadas en el Esquema 2 se pueden realizar en los intermedios (IV), (V) o (VI) del Esquema 1, cuando están sustituidos con bromo, y los productos resultantes se llevan a cabo a través de la secuencia descrita.

Esquema 3

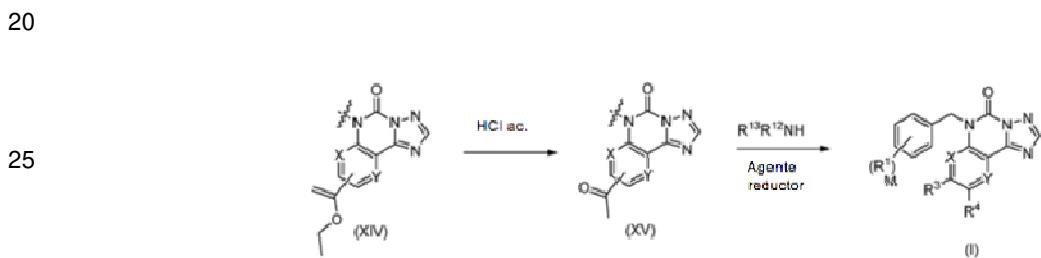


De acuerdo con el Esquema 3, los compuestos vinílicos de fórmula (XI) se oxidan a aldehídos de fórmula (XIII) usando un método de escisión oxidativa adecuado, por ejemplo, óxido de osmio (VIII), peryodato de sodio en agua-THF, a temperaturas que varían de 40 a 60°C, durante un período de 2 a 4 h. Los aldehídos de fórmula (XIII) también se preparan a partir de acetales de fórmula (XII), calentando con un ácido apropiado tal como, HCl ac., a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta los 100°C, durante un período de 4 a 24 h. El calentamiento directo de compuestos bromados de fórmula (VIII), con monóxido de carbono, un catalizador de paladio, calentando a presión puede proporcionar compuestos de aldehído de fórmula (XIII). La aminación reductiva de compuestos de aldehído de fórmula (XIII), empleando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIII) con una amina adecuada de fórmula $\text{NHR}^{12}\text{R}^{13}$, en presencia de un agente reductor como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 o NaCNBH_3 , en un solvente como DCE, DCM, metanol o una mezcla de ellos, con aditivos opcionales como el ácido acético de un ácido de Lewis apropiado, proporcionan compuestos de Fórmula (I), donde R^3 o R^4 es $-\text{CH}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

Esquema 4



Los compuestos de vinilo de fórmula (XI) se hacen reaccionar en condiciones de formación de epóxidos, conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, reacción con *m*-CPBA, en un disolvente como DCM, a temperaturas que oscilan entre 10 y 30° C., por un período de 12 a 18 h. La apertura del anillo con nucleófilos de nitrógeno de fórmula R¹³R¹²NH, en un disolvente como MeOH, proporciona β-aminoalcoholes de compuestos de fórmula (I) donde R³ o R⁴ es -(CR¹⁰R¹¹)₂NR¹²R¹³, donde R¹⁰ o R¹¹ es -OH o H. El tratamiento de alcoholes de Fórmula (I) donde R³ o R⁴ es -(CR¹⁰R¹¹)₂NR¹²R¹³, donde R¹⁰ o R¹¹ es -OH o H, con un agente fluorante tal como DAST da lugar a compuestos de Fórmula (I) donde R³ o R⁴ es -(CR¹⁰R¹¹)₂NR¹²R¹³, donde R¹⁰ o R¹¹ es -F o H.



De acuerdo con el Esquema 5, los compuestos de éter vinílico de fórmula (XIV) se hidrolizan, con un ácido tal como HCl ac., en un solvente como el dioxano, por un período de 2 a 8 h, para proporcionar compuestos de acetilo de fórmula (XV). La aminación reductiva de compuestos acetílicos de fórmula (XV), empleando métodos conocidos por los expertos en la técnica, como se describió anteriormente, proporciona compuestos de fórmula (I), donde R³ o R⁴ es -CR¹⁰R¹¹NR¹²R¹³, donde R¹⁰ o R¹¹ es -CH₃.

En los Esquemas anteriores, donde los compuestos de Fórmula (I) contienen un grupo protector, tal como un terc-butoxicarbonilo (BOC), metoximetilo (MOM) éteres, o un grupo bencilo. El grupo protector se elimina mediante condiciones de desprotección conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo se elimina usando un ácido orgánico tal como TFA (puro o en un solvente como CH_2Cl_2) o un ácido inorgánico como HCl (en un solvente como 1,4-dioxano, éter, metanol, isopropanol, o ácido fórmico, o una mezcla de ellos) a temperaturas que van desde la temperatura ambiente hasta 60° C.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en sus sales correspondientes usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) se pueden tratar con TFA, HCl, ácido maleico o ácido cítrico en un disolvente como Et₂O, DCM, THF o MeOH para proporcionar las formas de sal correspondientes.

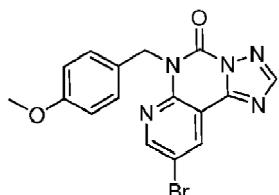
Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como enantiómeros, diastereómeros o regioisómeros individuales, mediante síntesis enantio, diastereo o regioespecífica, o por resolución. Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos preparados de acuerdo con los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1) de mezclas como diastereómeros o regioisómeros. Cuando se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, se pueden aislar enantiómeros individuales utilizando métodos de separación convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diastereoméricas, derivatización en aductos diastereoméricos, biotransformación, o transformación enzimática. Cuando se obtienen mezclas regioisoméricas o diastereoméricas, los isómeros individuales pueden separarse utilizando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y varias realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

Química:

- 5 En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación, y los datos analíticos correspondientes, se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.
- 10 A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (temperatura ambiente) en atmósfera de nitrógeno. Cuando las soluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente de secado tal como Na₂SO₄ o MgSO₄. Donde las mezclas, soluciones y extractos estaban "concentrados", se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio a presión reducida.
- 15 Las reacciones en condiciones de irradiación de microondas se llevaron a cabo en un CEM Discover-SP con un aparato de reacción de microondas de Activent, número de modelo 909150, o Biotage Initiator, número de modelo 355302.
- 20 La cromatografía en columna flash en fase normal (FCC) se realizó en gel de sílice (SiO₂) utilizando cartuchos envasados o preenvasados, eluyendo con los disolventes indicados.
- 25 Los LC/MS se obtuvieron en una unidad de separaciones Waters 2695, 2487 Dual Absorbance Detector, Micromass ZQ equipado con ESI Probe, o un LC (UPLC) de alto rendimiento (UPLC) de Waters Acquity™ con detectores de PDA e SQ.
- 30 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en una RMN Varian a 400 MHz o Bruker a 400 MHz. Las muestras fueron ana
- 35 La HPLC preparativa se realizó en un sistema Shimadzu SIL-10AP usando una columna C¹⁸ Waters SunFire OBD 30 mm x 100 mm X 2,5 µm (tamaño de partícula) con un gradiente de 15-100% de acetonitrilo en agua y 0,05% de ácido trifluoroacético añadido como modificador a ambas fases. Los perfiles de elución se monitorizaron por UV a 254 y 220 nm.
- 40 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en una RMN Varian a 400 MHz o Bruker a 400 MHz. Las muestras se analizaron en acetona deuterada ((CD₃)₂CO), cloroformo (CDCl₃), metanol-d₄ (CD₃OD) o dimetilo sulfóxido-d₆ (DMSO-d₆). Para las muestras de CDCl₃, el pico de resonancia central residual a 7,26 para ¹H se usó para la asignación de desplazamiento químico para los espectros de ¹H RMN. Para CD₃OD, el pico de resonancia central residual a 3,31 para 1H se usó para la asignación de cambios químicos y para DMSO-d₆ el pico de resonancia central residual a 2,50 ppm para ¹H se usó para la asignación de cambios químicos. El formato de los datos de ¹H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia del tetrametilosilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).
- 45 Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12,0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ChemAxon.
- Ejemplo 1. 9-bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 Paso A. Metilo 5-bromo-3-cianopiridina-2-ilcarbamato. Se añadió bis(trimetilosililo)amida de litio en THF (1,0 N, 22 ml, 22 mmol) a una solución agitada de 2-amino-5-bromopiridina-3-carbonitrilo (2,0 g, 10 mmol) en THF (30 ml) a -78° C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió cloroformiato de metilo (1,06 g, 11,1 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación (LC, 10% de EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título (1,43 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,85 (s, 3H), 7,45 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H). [M-H]⁻ = 254,0.

5 Paso B: 9-bromopirido[3.2-e][1.2.4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. Se añadió formilo hidrazina (60 mg, 1,0 mmol) a una solución de 5-bromo-3-cianopiridina-2-ilcarbamato de Metilo (255 mg, 1,0 mmol) en 1-metilpirrolidinona (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (20 ml). El sólido resultante se separó por filtración, se lavó con agua y hexanos y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (160 mg, 60%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 13,00 (br s, 1H). [M+H] = 266,3.

10 Paso C. 9-bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. Se añadió 1-(clorometilo)-4-metoxibenceno (3,10 ml, 22,9 mmol) a una solución agitada de 9-bromopirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina 5(6H)-ona (3,02 g, 11,35 mmol) y carbonato de potasio (4,71 g, 34,1 mmol) en 1-metilpirrolidinona (60 ml). La mezcla se calentó a 40°C durante 14 h. La mezcla se filtró y el sólido resultante se lavó abundantemente con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se trituró con EtOAc (40 ml) para proporcionar el compuesto del título (3,07 g, 70%) como un polvo marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,77 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H). [M+H] = 386,1.

15 Ejemplo 2, 8-bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

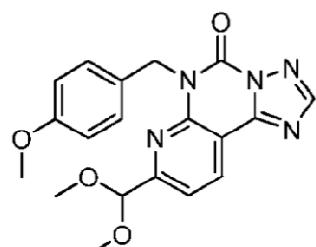
20



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (br s, 3H), 5,52 (br s, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,16 Hz, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H). [M+H] = 386.

40 Ejemplo 3. 8-(Dimetoximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

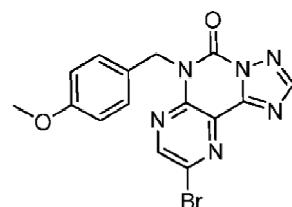
45



50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,46 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,78-6,88 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,01 Hz, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H). [M+H] = 382,2.

55 Ejemplo 4, 9-bromo-6-(4-metoxibencilo)-[1.2.4] triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona.

60



65

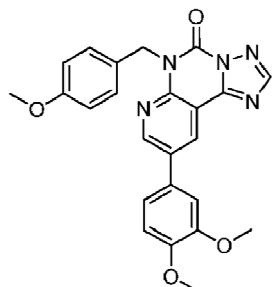
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,77 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,50 (s, ¹H), 8,81 (s, ¹H). [M+H] = 387.

Ejemplo 5. 9-(3,4-Dimetoxifenilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5

10

15



20

9-(3,4-Dimetoxifenilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-Bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 75 mg, 0,19 mmol), 3,4-dimetoxifenilborónico (75 mg, 0,41 mmol), fosfato de potasio (104 mg, 0,49 mmol) y DME (3 ml) se combinaron y se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió PD₂(dba)₃ (13 mg, 0,01 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas a 120°C en el microondas. La purificación (HPLC, 10-80% de ACN-agua) produjo el compuesto del título (6 mg, 7%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,78 (s, 2H), 6,83-6,84 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 6,7 Hz, ¹H), 7,15 (d, *J* = 1,6 Hz, ¹H), 7,24 (dd, *J* = 6,7, 1,5 Hz, ¹H), 7,62-7,64 (m, 2H), 8,37 (s, ¹H), 8,76 (d, *J* = 1,9 Hz, ¹H), 8,99 (d, *J* = 1,9 Hz, ¹H). [M+H] = 444,2.

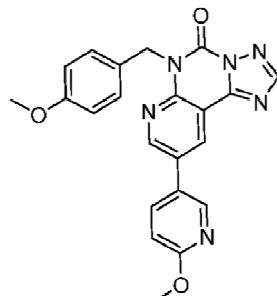
30 Los Ejemplos 6 y 7 se realizaron de manera análoga al Ejemplo 5, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 6, 6-(4-metoxibencilo)-9-(6-metoxipiridina-3-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

35

40

45

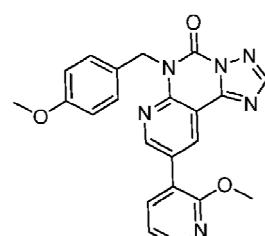


¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,70 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,0 Hz, ¹H), 7,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 8,26 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, ¹H), 8,65 (s, ¹H), 8,70 (d, *J* = 1,9 Hz, ¹H), 8,87 (d, *J* = 1,9 Hz, ¹H), 9,14 (d, *J* = 1,9 Hz, ¹H). [M+H] = 415,1.

Ejemplo 7, 6-(4-metoxibencilo)-9-(2-metoxipiridina-3-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

55

60



65

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (dd, *J* = 5,9, 4,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 4,0, 1,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H). [M+H] = 415,1.

5 Ejemplo 8, 6-(4-METOXIBencilo)-9-(3-metilo-6-oxopiridazina-1(6H)-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



20 6-(4-methoxybencyl)-9-(3-methyl-6-oxopyridazine-1(6H)-yl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona. 9-bromo-6-(4-methoxybencyl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 75 mg, 0,19 mmol), 6-methylpyridazine-3(2H)-ona (43 mg, 0,39 mmol), yoduro de cobre (I) (44 mg, 0,23 mmol), dioxano (3 ml), trans-1,2-diaminoclohexano (0,030 ml), 0,25 mmol) y Cs₂CO₃ (152 mg, 0,47 mmol) se combinaron y se calentaron a 120° C durante 12 h en el microondas. La mezcla se filtró y se purificó (HPLC, 10-80% de agua con ACN) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 11%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,81-6,83 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60-7,61 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H). [M+H] = 416,1.

25 30 Ejemplo 9, 9-(4-ciclopropilpiperazina-1-ilo)-6-(4-methoxybencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



45 50 55 9-(4-Ciclopropilpiperazina-1-ilo)-6-(4-methoxybencilo)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona. 9-Bromo-6-(4-methoxybencyl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 63 mg, 0,16 mmol) y 1-ciclopropilpiperazina (103 mg, 0,82 mmol) se disolvieron en tolueno (2 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla mientras BINAP (41 mg, 0,07 mmol), Cs₂CO₃ (159 mg, 0,49 mmol) y Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol) se agregaron. La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en DMF y se filtró. La purificación (HPLC preparativa, 10-70% de ACN en agua) produjo el compuesto del título (25 mg, 27%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84-1,00 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 3,01 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 2,35-2,51 (m, 1H), 3,50 (s, 4H), 3,61 (br s, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 2,89 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,89 Hz, 1H). [M+H] = 432,2.

55 Los ejemplos 10 a 19 se hicieron de una manera análoga al ejemplo 9, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

60 Ejemplo 10, 9-(((1S, 2S)-2-aminociclohexilo)amino)-6-(4-methoxybencilo)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,45 (m, 4H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (br s, 3H), 8,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H). [M+H] = 420,2.

20 Ejemplo 11, 6-(4-metoxibencilo)-9-(metilo(1-metilpiperidina-4-ilo)amino)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,92 (d, *J* = 13,30 Hz, 2H), 2,40-2,58 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,03 (br s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,67 (d, *J* = 11,80 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,18 (tt, *J* = 12,25, 3,75 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,43 (s, 1H). [M+H] = 435,3,

40 Ejemplo 12. 9-((2-(Dimetilamino)etilo)(metilo)amino)-6-(4-metoxibencilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,02 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,40 (t, *J* = 6,15 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 6,15 Hz, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 12,76 (br s, 1H). [M+H] = 409,2.

60 Ejemplo 13. 6-(4-metoxibencilo)-9-(4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



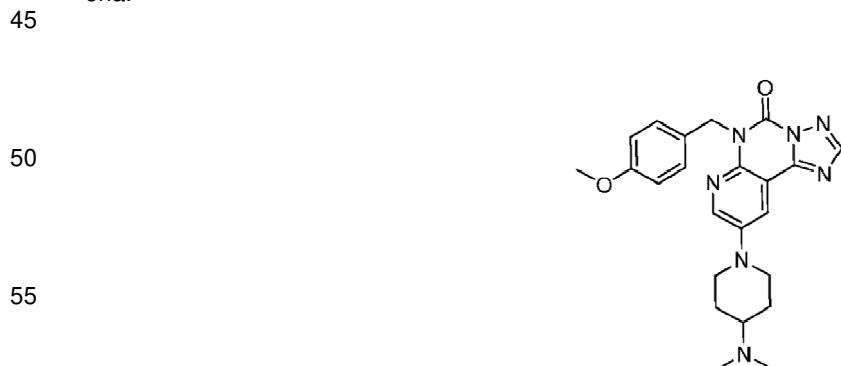
20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 3,29-3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (br s, 8H), 3,77 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 8,08 (d, $J = 2,89$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 450,3$.

Ejemplo 14. 9-(3-(Dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina 5(6H)-ona.



40 ^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ 2,58 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 2,91 (s, 6H), 3,45-3,59 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,78-3,95 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,63$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 420,2$.

Ejemplo 15. 9-(4-(Dimetilamino) piperidina-1-ilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina 5(6H)-ona.

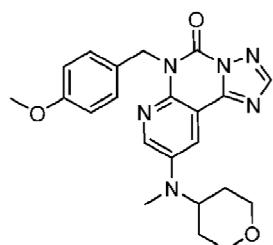


60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,90-2,08 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 9,91$ Hz, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,96 (t, $J = 12,11$ Hz, 2H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 11,92$ Hz, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 2,89$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,89$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 434,3$.

65 Ejemplo 16. 6-(4-metoxibencilo)-9-(Metilo(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)amino)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-

5(6H)-ona.

5



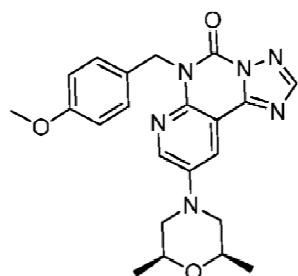
10

15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 (d, *J* = 11,67 Hz, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,86 (dd, *J* = 11,04, 4,02 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 11,42 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 3,01 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 3,14 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H). [M+H] = 421,1.

20 Ejemplo 17. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25



30

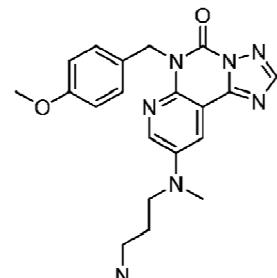
35

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,11 (d, *J* = 6,15 Hz, 6H), 2,33 (t, *J* = 10,98 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 11,80 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H). [M+H] = 421,1.

40

Ejemplo 18. 9-((3-(Dimetilamino)propilo)(metilo)amino)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45



50

55

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,93 (dt, *J* = 15,12, 7,37 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,14 Hz, 6H), 3,05 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 2,89 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,89 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,43 (br s, 1H). [M+H] = 422,2.

60 Ejemplo 19. 6-(4-metoxibencilo)-9-(4-(metilosulfonilo)piperazina-1-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 (s, 3H), 3,23 (d, J = 5,27 Hz, 4H), 3,34-3,43 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 2,89 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,57 (d, J = 2,89 Hz, 1H). [M+H] = 470,1.

20 Ejemplo 20. Bencilo 2-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)etilcarbamato.



35 Bencilo 2-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)etilcarbamato. 9-bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 30 mg, 0,078 mol), potasio (2-(benciloxicarbonilamino)etilo)trifluoroborato (30 mg, 0,11 mol), Cs₂CO₃ (122 mg, 0,38 mmol), PdCl₂ (dppt)-DCM (5 mg, 0,01 mol), tolueno (0,75 ml) y se añadió agua desgasificada (0,25 ml) en orden. La mezcla se calentó a 80°C durante 16 h, se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo bruto se recogió en DMF (1,5 ml), se filtró y se purificó (HPLC, 0-85% de ACN en agua) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 12%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,92 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,35-3,36 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 4,4, 4,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H). [M+H] = 485,2.

45 Los Ejemplos 21 a 26 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 9, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

50 Ejemplo 21. 6-(4-metoxibencilo)-8-(morpholinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



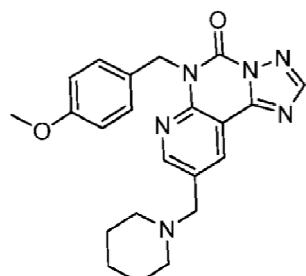
65 ^1H RMN (DMSO-d₆) δ 3,62-3,20 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,05-3,90 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,86-8,40 (m, 2H), 10,15 (br s, 1H). [M+H] = 407,2.

Ejemplo 22. 6-(4-metoxibencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5

10

15



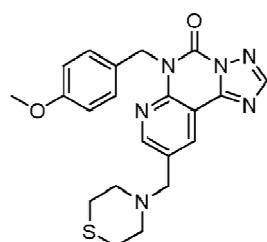
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,98 (br s, 6H), 2,57-2,93 (m, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,85 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 405,3$.

Ejemplo 23. 6-(4-metoxibencilo)-9-(tiomorfolinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25

30

35



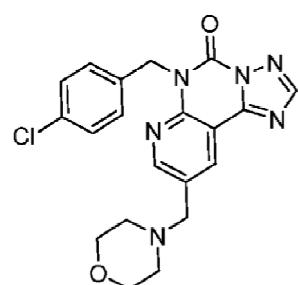
40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,03 (br s, 4H), 3,47 (br s, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 423,2$.

Ejemplo 24. 6-(4-Clorobencilo)-9-(morfolinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45

50

55



60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,54 (br s, 3H), 4,04 (t, $J = 4,45$ Hz, 4H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,78$ Hz, 5H), 7,54-7,68 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 411,1$.

Ejemplo 25. 6-(4-Clorobencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,96 (br s, 3H), 2,01-2,24 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 11,73$ Hz, 2H), 3,55 (br s, 3H),
 3,68 (d, $J = 11,04$ Hz, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 409,1$.

20 Ejemplo 26. 6-(4-Chlorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

20



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,50 (t, $J = 11,11$ Hz, 2H), 3,48 (d, $J = 11,29$ Hz, 2H),
 4,14 (dd, $J = 10,16, 5,90$ Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 8,44
 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 1,63$ Hz, 1H), 9,04 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 439,2$.

Ejemplo 27. 9-(2-aminoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

40

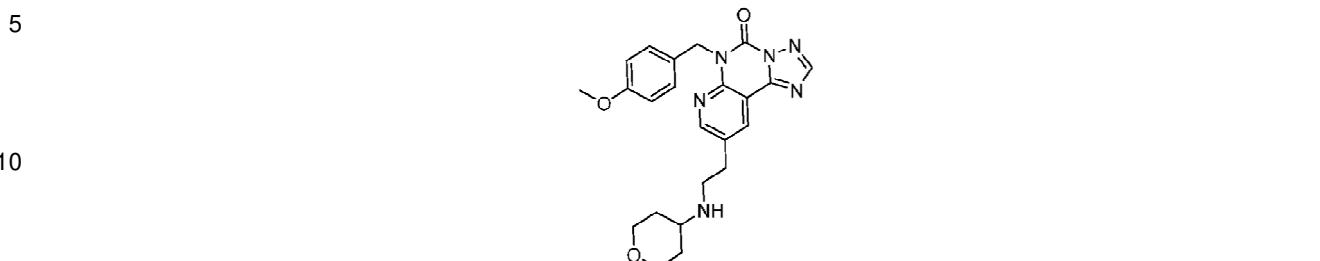


55 Paso A. *terc*-Butilo 2-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)etilcarbamato. El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 20, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

60 Paso B. 9-(2-aminoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. *terc*-Butilo 2-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)etilcarbamato (6 mg, 0,011 mmol) se trató con DCM (2 ml) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml), se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en clorofórmico (3 ml) y se concentró y se disolvió en metanol (3 ml) y se concentró nuevamente para proporcionar 4 mg (12%) de la sal de TFA del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 3,05 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 3H), 8,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 351,2$.

65

Ejemplo 28. 6-(4-metoxibencilo)-9-(2-((tetrahidro-2H-pirano-4-il)amino)etilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



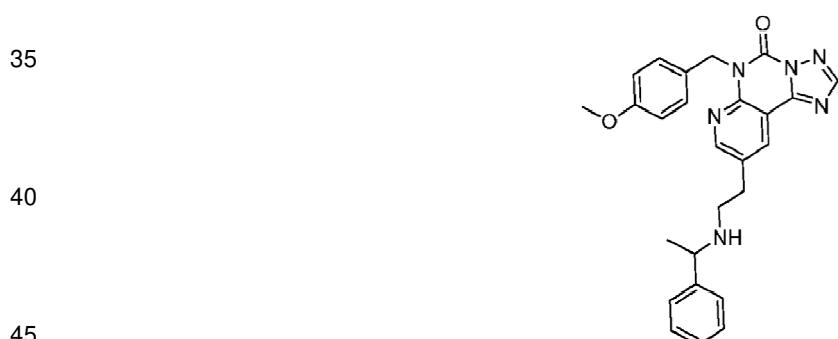
6-(4-metoxibencilo)-9-(2-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilamino)etilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-(2-aminoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 27, 38 mg, 0,11 mmol), DCM (1 ml), metanol (0,5 ml), tetrahidro-4H-pirano-4-ona (65 mg, 0,65 mmol) y TEA (18 μ l, 0,13 mmol) se combinaron y se agitaron durante 20 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (24 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió agua (0,1 ml), la mezcla se agitó durante 1 h, y luego se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar la sal del ácido trifluoroacético del compuesto del título (24 mg, 40%) como un sólido blanco. 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,54 (qd, J = 9,8, 6,1 Hz, 2H), 1,97 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,71 (br s, 2H), 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H). [M+H] = 435,3.

20

25

El Ejemplo 29 se realizó de manera análoga al Ejemplo 28, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

30 Ejemplo 29. 6-(4-metoxibencilo)-9-(2-((1-feniletilo)amino)etilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



50 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,58 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,31-3,06 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 4,43 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 6,85 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,51-7,40 (m, 5H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,97 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H). [M+H] = 455,2.

Ejemplo 30. 6-(4-metoxibencilo)-9-vinylpirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

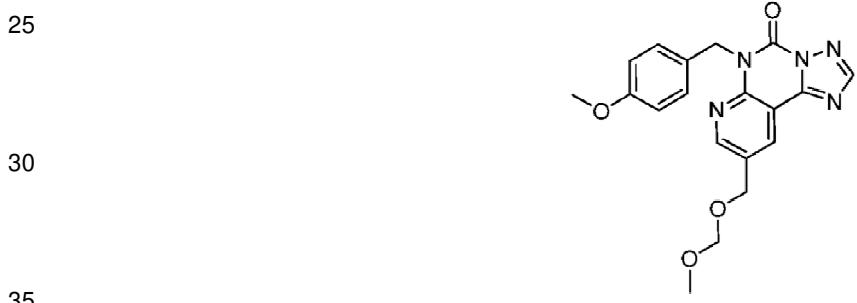
55



Método A. 6-(4-metoxibencilo)-9-vinilpirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-Bromo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 500 mg, 1,29 mmol), tributilo(vinilo)estannano (0,45 ml, 1,6 mmol), tolueno (5 ml) y tetraquis(trifenilfosforanilo)paladio (33 mg, 0,03 mmol) se combinaron y se calentaron a 100°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® con lavado con DCM, 5 se concentró a presión reducida. La purificación (FCC, 10-100% de EtOAc/hexanos) produjo el compuesto del título (398 mg, 92%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 3H), 5,52 (d, J = 11,04 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,98 (d, J = 17,69 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 7,56-7,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,38 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,38 Hz, 1H). [M+H] = 334,1. Método B. 6-(4-metoxibencilo)-9-vinilpirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 1, 2,00 g, 5,18 10 mmol), trifluoro(vinilo)borato de potasio (1,51 g, 11,3 mmol), butano-1-ol (20 mL), TEA (1,05 mL, 7,53 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II)-DCM (0,31 g, 0,38 mmol) se combinaron y se calentaron a 100°C durante 20 h. La mezcla se enfrió, se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (120 ml), 15 se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se trituró con EtOAc (15 ml), se filtró, se lavó con EtOAc frío y se secó por succión para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 63%) como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,76 (s, 3H), 5,52 (d, J = 10,92 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,98 (d, J = 17,57 Hz, 1H), 6,75-6,88 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 334,1.

20 Los Ejemplos 31 y 32 se realizaron de manera análoga al Ejemplo 30, Método A, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 31. 6-(4-metoxibencilo)-9-((metoximetoxi)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



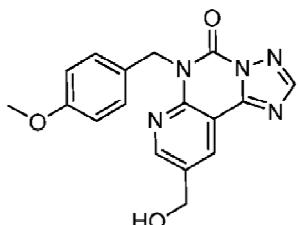
40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,45 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,78-6,87 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 382,1.

Ejemplo 32. 9-(1-etoxivinilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (q, J = 6,94 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 3,14 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 3,14 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,13 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,01 Hz, 1H). [M+H] = 378,2.

60 Ejemplo 33. 9-(hidroximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



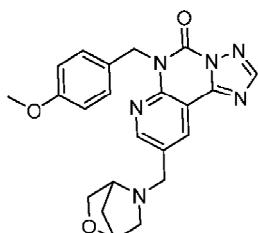
四

10

15 9-(hidroximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. Una suspensión
de 6-(4-metoxibencilo)-9-((metoximetoxi)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 31, 40
mg, 0,10 mmol), metanol (0,80 ml) y ácido clorhídrico 5 N (0,40 ml) se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla se
extrajo con DCM (1 ml), se basificó a pH 14 con hidróxido de sodio acuoso al 15% y se extrajo con DCM (2 ml). Los
extractos de DCM combinados se concentraron a presión reducida. La purificación (HPLC, 10-90% de ACN-agua)
produjo el compuesto del título (21 mg, 59%) en forma de un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,69 (s,
3H), 4,69 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 5,54 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 6,84 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 6,9 Hz, 2H),
20 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H). [M+H]⁺ = 338,1.

Ejemplo 34. 9-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25



35

Paso A: 6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-carbaldehído. 6-(4-metoxibencilo)-9-vinilpirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 30, 3,96 g, 11,9 mmol) se suspendió en THF (80 ml) y se calentó con una pistola de calor para efectuar la disolución. De manera similar, se calentó en agua (40 ml) peryodato de sodio (5,84 g, 27,3 mmol) para efectuar la disolución. Las soluciones anteriores se combinaron con agitación vigorosa. Mientras la mezcla agitada estaba todavía a 40° C, se añadió óxido de osmio (VIII) en terc-butanol (2,90 ml, 2,5%, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,13 g, 99%) en forma de un sólido negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,77 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 9,10 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 10,21 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 336,2$.

Paso B: 9-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-carbaldehido (49 mg, 0,15 mmol), 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano (49 mg, 0,36 mmol), ACN (1 mL), TEA (0,051 mL, 0,37 mmol) y ácido acético (0,040 mL, 0,69 mmol) se combinaron y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 45%) en forma de la sal del ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,25 (d, $J = 11,42$ Hz, 1H), 2,43 (br s, 1H), 3,44-3,63 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 10,42$ Hz, 1H), 4,37-4,53 (m, 3H), 4,56-4,65 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,76-6,91 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,08 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 419,2$.

60 Los Ejemplos 35 a 64 se realizaron de manera análoga al Ejemplo 34, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 35. 9-((Dimetilamino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,80 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,89 (br s, 1H). [M+H] = 365,2.

15 Ejemplo 36. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,39-2,52 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 11,42 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,31 (br s, 2H), 4,34-4,45 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 9,34 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 13,90 (br, 1H). [M+H] = 435,3.

35 Ejemplo 37. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-methylpiperazina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (s, 2H), 3,11 (br s, 3H), 3,40 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). [M+H] = 420,2.

Ejemplo 38. 9-((3,3-Dimetilmorfolino)methyl)-6-(4-methoxybencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

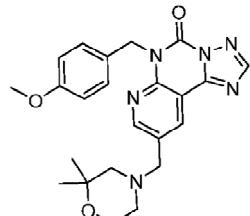


65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65 (s, 6H), 3,12 (br s, 2H), 3,23-3,73 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,00 (br s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,41 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). [M+H] = 420,2.

5,73 (s, 2H), 6,75-6,90 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 9,03 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H). $[M+H] = 435,3$.

Ejemplo 39. 9-((2,2-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



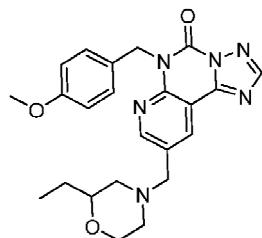
10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (br s, 6H), 3,22-3,68 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,93-4,18 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,74-6,91 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H). $[M+H] = 435,2$.

20

Ejemplo 40. 9-((2-etilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25



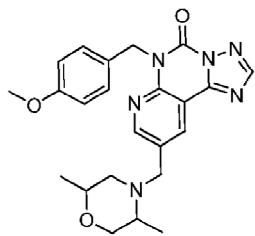
30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (t, $J = 7,47$ Hz, 3H), 1,42-1,63 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 11,17$ Hz, 1H), 2,80-3,02 (m, 1H), 3,50 (dd, $J = 19,95$, 11,04 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,81-3,95 (m, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,76-6,91 (m, 2H), 7,51-7,68 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 9,05 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H). $[M+H] = 435,2$.

40

Ejemplo 41. 9-((2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45



50

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (d, $J = 6,27$ Hz, 3H), 1,55 (d, $J = 6,65$ Hz, 3H), 2,80 (t, $J = 10,98$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 12,05$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 6,40$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 14,56$ Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 4H), 4,05-4,18 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,78-6,92 (m, 2H), 7,55-7,70 (m, 2H), 8,32-8,46 (m, 1H), 8,85 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H). $[M+H] = 435,2$.

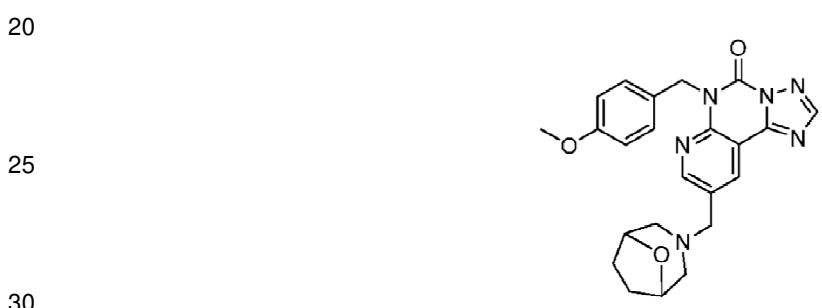
60

Ejemplo 42. 6-(4-metoxibencilo)-9-((2,2,6,6-tetrafluoromorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,08 (t, $J = 8,16$ Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 479,1$.

Ejemplo 43. 9-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,07-2,14 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 2H), 3,09 (dd, $J = 11,98, 2,70$ Hz, 2H), 3,48 (d, $J = 11,67$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,53 (br s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,83 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 433,3$,

Ejemplo 44. 6-(4-metoxibencilo)-9-((1-metilo-8-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]DECANO-2-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo [1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



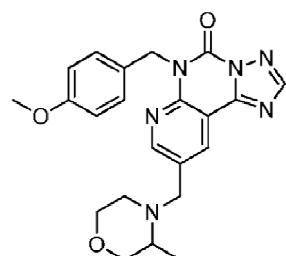
50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,93 (br s, 2H), 2,06 (td, $J = 12,36, 4,89$ Hz, 2H), 2,39 (t, $J = 7,34$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,34 (t, $J = 7,47$ Hz, 2H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,10 (dd, $J = 11,61, 4,71$ Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,76-6,90 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 476,3$.

Ejemplo 45. 6-(4-metoxibencilo)-9-((2-metilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



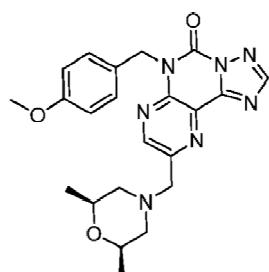
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H), 2,55 (t, *J* = 11,11 Hz, 1H), 2,90 (td, *J* = 11,26, 4,58 Hz, 1H), 3,41-3,57 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,97-4,14 (m, 3H), 4,28-4,44 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,01 (s, 1H). [M+H] = 421,2.

Ejemplo 46. 6-(4-metoxibencilo)-9-((3-metilmorfolino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



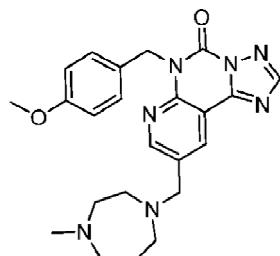
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (d, *J* = 6,53 Hz, 3H), 3,28 (d, *J* = 11,80 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,82-4,20 (m, 6H), 5,74 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H). [M+H] = 421,3.

Ejemplo 47. 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)methyl)-6-(4-metoxibencilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24 (d, *J* = 6,15 Hz, 6H), 2,68 (t, *J* = 10,98 Hz, 2H), 3,57 (d, *J* = 11,42 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,00 (dd, *J* = 9,85, 6,09 Hz, 2H), 4,53 (br s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,11 (s, 1H). [M+H] = 436,2.

Ejemplo 48. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-metilo-1,4-diazepano-1-il)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,92-2,20 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,85-3,75 (m, 11H), 4,11-4,46 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,41 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,72-8,88 (m, 2H). [M+H] = 434,2.

Ejemplo 49. 9-((1,4-Oxazepano-4-il)methyl)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,02-2,19 (m, 2H), 3,21-3,49 (m, 4H), 3,51-3,79 (m, 13H), 4,58-4,72 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). [M+H] = 421,2.

20 Ejemplo 50. 9-((4-Acetilo-1,4-diazepano-1-il)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,00-2,22 (m, 5H), 3,05-3,67 (m, 8H), 3,72 (s, 3H), 4,53-4,72 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,91 (s, 1H). [M+H] = 462,3.

Ejemplo 51. 9-((Ciclohexilo(metilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



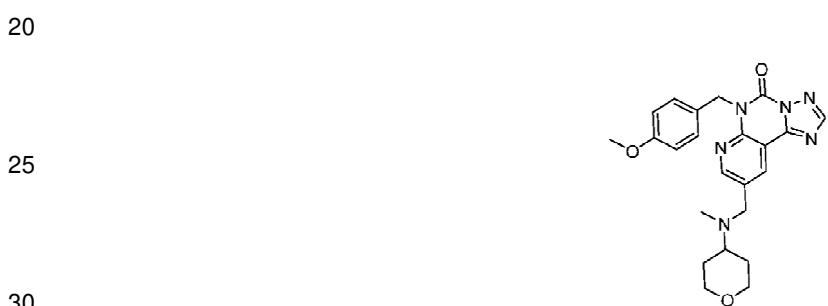
55 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,10-1,72 (m, 6H), 1,81-1,96 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 3H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,38-4,73 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,94 (s, 1H). [M+H] = 433,3.

Ejemplo 52. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-metoxipiperidina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina 5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42-1,59 (m, 1H), 1,72-1,86 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,99-3,21 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 3H), 3,35-3,52 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,50-4,61 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,83-8,92 (m, 2H). [M+H] = 435,2.

Ejemplo 53. 6-(4-metoxibencilo)-9-((Metilo(tetrahidro-2H-pirano-4-ilo)amino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,92 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,64-2,71 (m, 3H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,59-3,81 (m, 4H), 3,99-4,10 (m, 2H), 4,37-4,49 (m, 1H), 4,69-4,79 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). [M+H] = 435,2.

Ejemplo 54. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,54-2,75 (m, 2H), 2,86-3,21 (m, 4H), 3,26-3,33 (m, 5H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,65 (t, J = 4,71 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85-3,94 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,64-8,67 (m, 1H), 8,75-8,78 (m, 1H). [M+H] = 464,3.

Ejemplo 55. 9-((Isopropilo(2-metoxietilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,27-1,47 (m, 6H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,41-3,56 (m, 4H), 3,72 (s, 4H), 4,48-4,67 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). [M+H] = 437,2.

20 Ejemplo 56. 6-(4-metoxibencilo)-8-((4-metilpiperazina-1-il)metilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 5H), 2,93 (br s, 3H), 3,55 (d, *J* = 10,29 Hz, 30H), 3,75 (s, 6H), 3,78 (s, 5H), 3,99 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H). [M+H] = 420,2.

40 Ejemplo 57. 6-(4-metoxibencilo)-8-(morpholinometilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



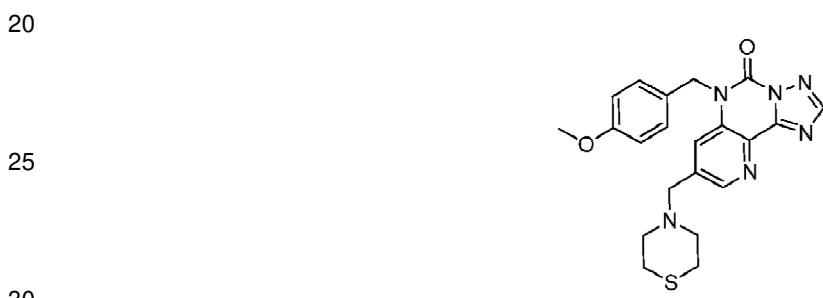
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,99 (br s, 4H), 3,74 (s, 4H), 3,76-4,06 (m, 12H), 4,41 (br s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,22 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). [M+H] = 407,2.

60 Ejemplo 58. 6-(4-metoxibencilo)-8-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,91 (br s, 2H), 2,14 (br s, 2H), 2,65 (br s, 2H), 2,77-3,00 (m, 2H), 3,50 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,89 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,16$ Hz, 2H), 8,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 405,2$.

Ejemplo 59. 6-(4-metoxibencilo)-8-(tiomorfolinometilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,91 (br s, 4H), 3,20 (br s, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,77 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 8,41 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,52 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 423,2$.

35 Ejemplo 60. 8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[2,3-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,28 (t, $J = 11,23$ Hz, 2H), 3,16 (d, $J = 11,42$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,85-4,02 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,53 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 435,3$.

55 Ejemplo 61. 6-(4-metoxibencilo)-9-((2-metoxietilo)(metilo)amino)metilo)pirido[3,2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,79 (s, 3H), 3,33 (s, 5H), 3,72 (s, 5H), 4,44-4,71 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,87
(d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,85-8,90 (m, 1H), 8,91-8,96 (m, 1H). [M+H] = 409,2.

Ejemplo 62. 7-((6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)metilo)
20 tetrahidro-¹H-oxazolo[3,4-a]pirazina-3(5H)-ona.



1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,90-3,44 (m, 4H), 3,65-3,82 (m, 5H), 3,91-4,49 (m, 5H), 5,61 (s, 2H), 6,87
(d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,70-8,88 (m, 2H). [M+H] = 462,2.

35 Ejemplo 63. 9-(((2S,5S)-2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-
5(6H)-ona.



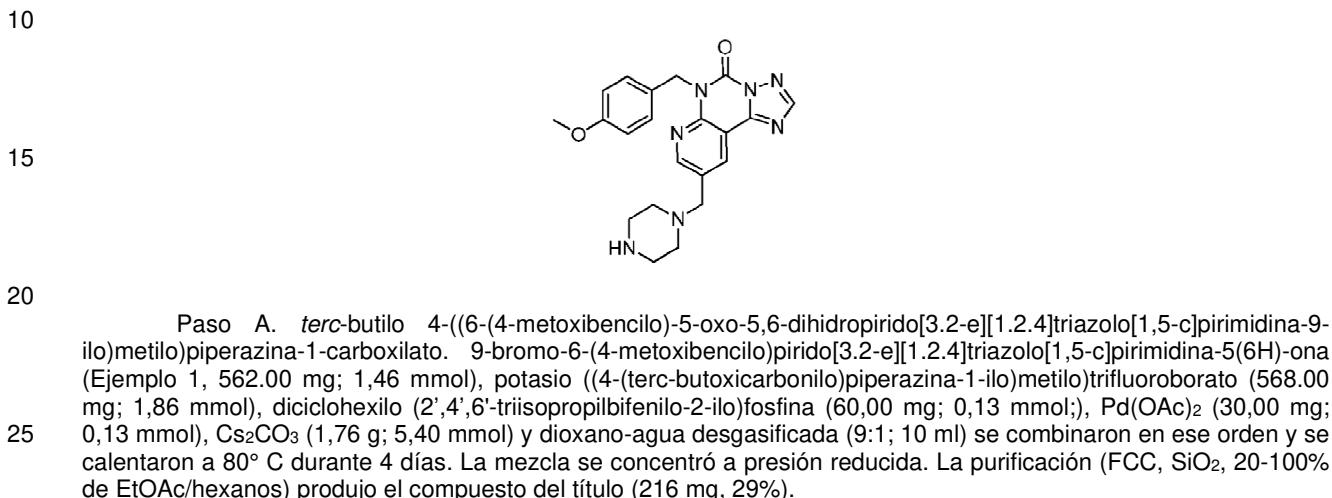
50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (m, 6H), 2,36 (br s, 2H), 2,84 (br s, 1H), 3,61-3,74 (m, 3H), 3,77 (s, 3H),
3,82 (br s, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 8,75 (br
s, 1H). [M+H] = 435,3.

Ejemplo 64. 9-(((2R,5R)-2,5-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-
5(6H)-ona.



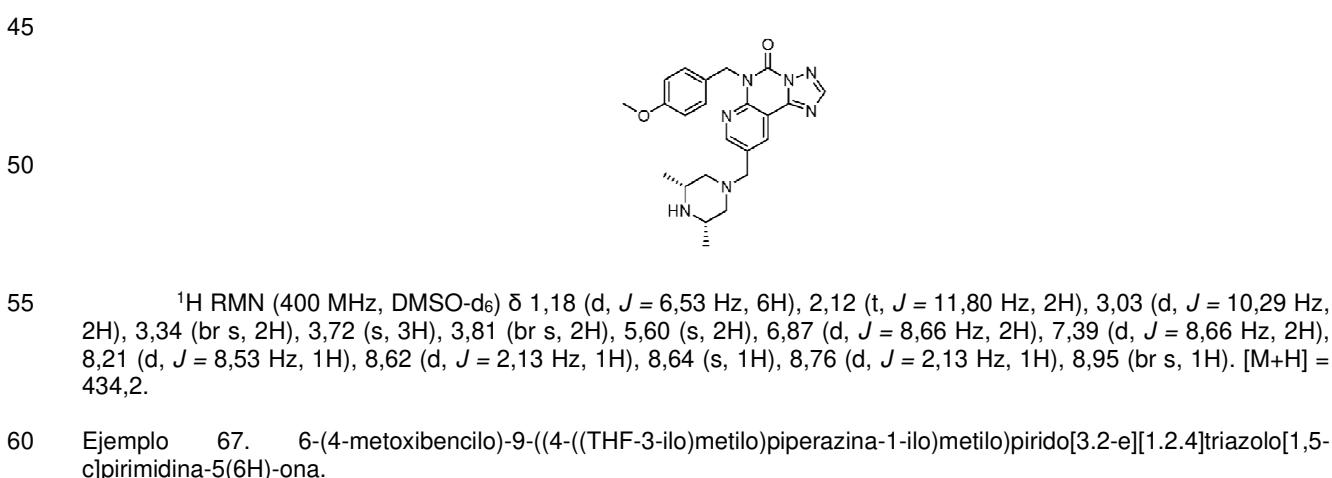
5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (m, 6H), 2,36 (br s, 2H), 2,83 (br s, 1H), 3,60-3,74 (m, 3H), 3,77 (s, 4H),
 3,83 (d, *J* = 9,41 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (br s,
 1H), 8,74 (br s, 1H). [M+H] = 435,3.

Ejemplo 65. 6-(4-metoxibencilo)-9-(piperazina-1-ilmetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



40 **El Ejemplo 66 se realizó de manera análoga al Ejemplo 65, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.**

Ejemplo 66. 9-((3S, 5R)-3,5-Dimetilpiperazina-1-ilo)metilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.





El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, Paso B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 y DMSO-d_6) δ 1,68 (dd, $J = 12,49, 6,96$ Hz, 1H), 2,13 (d, $J = 6,02$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 6,27$ Hz, 1H), 2,80-3,07 (m, 6H), 3,19-3,52 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 3H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,88 (t, $J = 7,47$ Hz, 1H), 3,99-4,67 (m, 7H), 5,63 (s, 2H), 6,72 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 8,15-8,31 (m, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 490,3$.

Ejemplo 68. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-(metilosulfonilo)piperazina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-(metilosulfonilo)piperazina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 6-(4-metoxibencilo)-9-(piperazina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 65, 34 mg, 0,09 mmol), ACN (1 ml), TEA (75 μl , 0,53 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (50 mg, 0,44 mmol) se combinaron y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se filtró a través de un tapón de C¹⁸. La purificación (HPLC, 10-70% de ACN en agua) produjo el compuesto del título (17 mg, 33%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 y DMSO-d_6) δ 2,48 (d, $J = 1,63$ Hz, 2H), 2,76 (d, $J = 2,26$ Hz, 3H), 3,09 (br s, 4H), 3,54 (br s, 4H), 3,65 (d, $J = 2,51$ Hz, 3H), 4,21 (br s, 2H), 5,63 (d, $J = 1,76$ Hz, 2H), 6,72 (dd, $J = 8,78, 2,26$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,66, 2,38$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 8,85 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 484,2$.

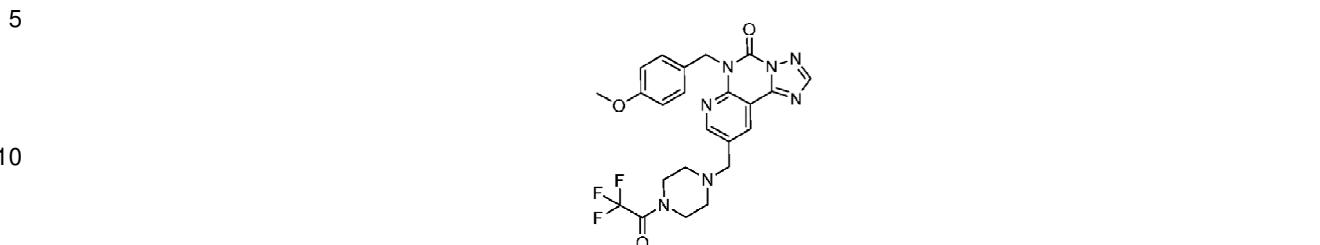
45 Los ejemplos 69 a 71 se realizaron de manera análoga al ejemplo 68, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 69. 4-((6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-il)metilo)-N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida.



65 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 y DMSO-d_6) δ 2,70 (d, $J = 2,64$ Hz, 6H), 3,13 (br s, 4H), 3,40-3,59 (m, 4H), 3,63 (d, $J = 2,76$ Hz, 3H), 4,32 (br s, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,69 (dd, $J = 8,72, 2,45$ Hz, 2H), 7,39-7,59 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 2,89$ Hz, 1H), 8,93 (br s, 1H), 9,08 (br s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 513,2$.

Ejemplo 70. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-(2,2,2-trifluoroacetilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ y DMSO-d₆) δ 2,94 (br s, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,80 (br s, 4H), 4,07 (br s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,61-6,78 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 8,90 (br s, 1H). [M+H] = 502,2.

20 Ejemplo 71. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-(THF-3-carbonilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ y DMSO-d₆) δ 1,89-2,20 (m, 2H), 2,88-3,25 (m, 5H), 3,36-3,64 (m, 4H), 3,68 (d, J = 0,88 Hz, 3H), 3,72-3,95 (m, 4H), 4,26 (br s, 2H), 5,65 (br s, 2H), 6,74 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,65 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 1,00 Hz, 1H), 8,88 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H). [M+H] = 504,3.

40 Ejemplo 72. 6-(4-metoxibencilo)-9-(morpholinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



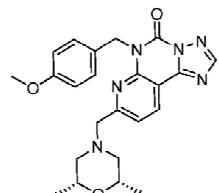
55 Paso A: 6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihdropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-8-carbaldehido. 8-(Dimetoximetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 3. 682 mg), 1,79 mmol, THF (20 ml), agua (5 ml) y ácido clorhídrico 12 N (3 ml) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se neutralizó lentamente con bicarbonato de sodio en polvo a pH 8. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (516 mg, 77%) en forma de una espuma amarilla, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73-3,81 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,83 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 10,22 (s, 1H). [M+H] = 336,1.

60 Paso B: 6-(4-metoxibencilo)-8-(morpholinometilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34, Paso B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,47 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,87 (br s, 4H), 4,41 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (d, J = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 407,2.

Los ejemplos 73 a 80 se realizaron de manera análoga al ejemplo 72, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

- 5 Ejemplo 73. 8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

10

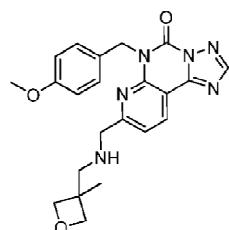


15

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,43 (t, *J* = 11,04 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 11,67 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,02 (dd, *J* = 10,23, 6,34 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 435,3.

- 25 Ejemplo 74. 6-(4-metoxibencilo)-8-(((3-metiloxetano-3-ilo)metilo)amino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25

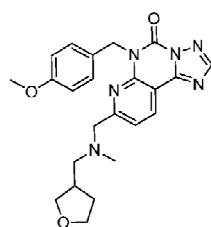


35

- 40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,32-4,40 (m, 4H), 4,56 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 421,2.

- 45 Ejemplo 75. 6-(4-metoxibencilo)-8-((Metilo((THF-3-ilo)metilo)amino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45



50

- 55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,54-1,69 (m, 1H), 2,06-2,30 (m, 2H), 2,69 (dt, *J* = 14,09, 6,95 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,10 (br s, 2H), 3,39 (dd, *J* = 8,91, 6,15 Hz, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,81-3,87 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 8,85, 7,22 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 435,3.

- 60 Ejemplo 76. 8-((Ciclopropilo(metilo)amino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



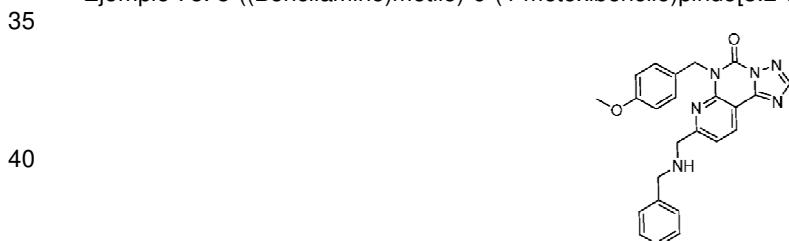
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,67 (d, *J* = 6,53 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 3,01 Hz, 2H), 2,42 (tt, *J* = 7,29, 3,75 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 391,2.

15 Ejemplo 77. 6-(4-metoxibencilo)-8-((4-(metilosulfonilo)piperazina-1-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



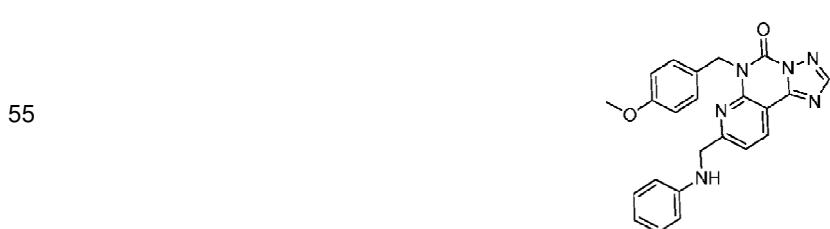
30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,87 (s, 3H), 3,15 (br s, 4H), 3,53 (br s, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H). [M+H] = 484,2.

Ejemplo 78. 8-((Bencilamino)metilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



45 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 3,62 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 8,24-8,35 (m, 1H), 8,57-8,65 (m, 1H). [M+H] = 427,3.

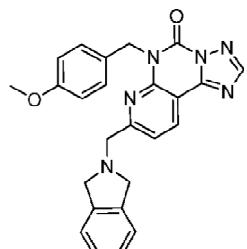
50 Ejemplo 79. 6-(4-metoxibencilo)-8-((fenilamino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



65 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 3,67 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,53 Hz, 3H), 6,75-6,82 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 8,22-8,34 (m, 1H), 8,45-8,57 (m, 1H). [M+H] = 413,2.

Ejemplo 80. 8-(isoindolina-2-ilmetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



10

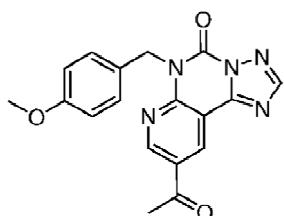
15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68 (s, 3H), 4,46 (br s, 3H), 4,64 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,18 (s, 4H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 1H), 8,28-8,41 (m, 1H), 8,60-8,71 (m, 1H). [M+H] = 439,2.

Ejemplo 81. 9-acetilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

20

25



30

35

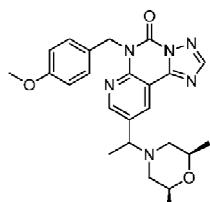
9-Acetilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-(1-Etoxivinilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 32, Se suspendieron 147 mg, 0,39 mmol) en dioxano (6 ml) y ácido clorhídrico 6 N (3 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla se basificó a pH 11 con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar 122 mg (90%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,73 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,78-6,89 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,13 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 9,35 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 350,2.

40

Ejemplo 82. 9-(1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)etilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45

50



55

9-(1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)etilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-acetilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 81, 67 mg, 0,19 mmol), (2S,6R)-2,6-dimethylmorpholine (0,060 ml, 0,49 mmol), ACN (1 ml) y ácido acético (0,020 ml, 0,35 mmol) se combinaron y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (18 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a 50°C. La mezcla se filtró. La purificación (HPLC, 10-65% de ACN en agua) produjo el compuesto del título (26 mg, 23%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H), 1,92 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H), 2,34 (td, *J* = 11,01, 2,32 Hz, 2H), 3,32 (d, *J* = 11,42 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 11,42 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,12 (d, *J* = 7,03 Hz, 2H), 4,54 (q, *J* = 6,86 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,66 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). [M+H] = 449,3.

60

65

Ejemplo 83. 9-(1-hidroxi-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 Paso A. 6-(4-metoxibencilo)-9-(oxirano-2-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (139 mg, 0,62 mmol) a una solución agitada de 6-(4-metoxibencilo)-9-vinilpirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 30, 138 mg, 0,41 mmol) en DCM (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (3 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (118 mg, 82%) como un semisólido amarillo, que se usó sin más purificación en el siguiente paso.

20

25 9-(1-hidroxi-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 6-(4-metoxibencilo)-9-(oxirano-2-ilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (118 mg, 0,337 mmol) se trató con morfolina (0,50 ml) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, se volvió a disolver en DMSO y se filtró. La purificación (HPLC, elución con 20 a 80% de acetonitrilo en agua) produjo el compuesto del título (63 mg, 26%) como la sal de TFA como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,11 (br s, 4H), 3,26 (dd, $J = 13,30, 2,89$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 13,30, 10,67$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,12 (br s, 4H), 5,65-5,71 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 437,2$.

30

El Ejemplo 84 se realizó de manera análoga al Ejemplo 83. con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

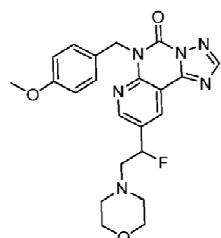
35 Ejemplo 84. 9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-hidroxietilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (d, $J = 6,40$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 6,27$ Hz, 2H), 2,57 (d, $J = 11,92$ Hz, 2H), 3,21 (d, $J = 13,30$ Hz, 2H), 3,25-3,39 (m, 2H), 3,66 (d, $J = 11,29$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,19 (d, $J = 16,06$ Hz, 2H), 5,60 (d, $J = 10,16$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,78-6,87 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,90 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 465,3$.

55 Ejemplo 85. 9-(1-Fluoro-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



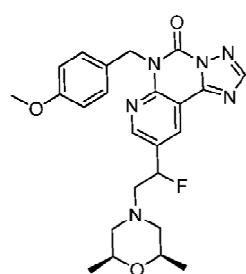
10

añadió trifluoruro de (dimetilamino)azufre (0,010 mL, 0,18 mmol) a una solución agitada de 9-(1-hidroxi-2-morfolinoetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 83, 49 mg, 0,090 mmol) en ACN (1 ml). Después de 4 h, se añadió trifluoruro de azufre (dimetilamino) adicional (0,035 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 h, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (3 ml) y se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se recogió en metanol y se filtró. La purificación (HPLC, 10-75% de ACN en agua) produjo el compuesto del título pero retuvo las impurezas. El producto se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (3 ml) y se extrajo con DCM (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno. La purificación (FCC, SiO₂, 0 a 40%, IPA/EtOAc) produjo el compuesto del título (9 mg, 21%) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,58-2,72 (m, 4H), 2,82 (ddd, J = 27,98, 13,93, 3,39 Hz, 1H), 3,01 (ddd, J = 18,85, 14,15, 7,53 Hz, 1H) 3,72-3,76 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 5,84 (d, J = 47,93 Hz, 1H), 6,76-6,88 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,64 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H). [M+H] = 439,1.

El Ejemplo 86 se realizó de manera análoga al Ejemplo 85, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 86. 9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-fluoroetilo)-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

35



40

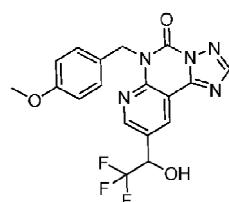
45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (d, J = 6,27 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,40 Hz, 3H), 2,46-2,70 (m, 2H), 3,35 (d, J = 8,41 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 11,80 Hz, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,12-4,28 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 48,19, 9,41 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,88 (s, 1H). [M+H] = 467,3.

Ejemplo 87. 6-(4-metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

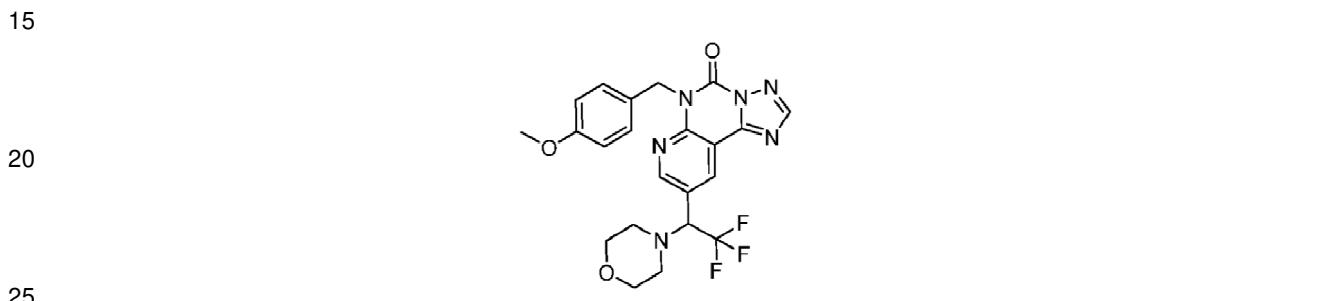
55

60



6-(4-metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. 9-acetilo-6-(4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 81, 254 mg, 0,76 mmol), THF (1,3 mL) y trimetilo(trifluorometilo)silano 2 M en THF (0,45 mL, 0,91 mmol) se combinaron y se agitaron durante 10 minutos. Se añadió una solución 2 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (75 ml, 0,08 mmol) y se continuó la agitación durante 3 días. Se añadió trimetilo(trifluorometilo)silano adicional (0,45 ml, 0,91 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (75 ml, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío. La purificación (FCC, SiO₂, 10 a 100%, EtOAc/hexanos) produjo el compuesto del título (154 mg, 48%) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 3,27 (s, 3H), 4,80 (q, J = 6,90 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,33 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). [M+H] = 406,1.

Ejemplo 88. 6-(4-metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-morfolinoetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



Paso A. 2,2,2-Trifluoro-1-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo) metanosulfonato de etilo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (49 ml, 0,63 mmol) a una solución agitada de 6-(4-metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona (Ejemplo 87, 127 mg, 0,31 mmol) y TEA (131 ml, 0,94 mmol) en DCM (1,3 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma marrón, que se usó en bruto sin purificación adicional.

35 Paso B. 6-(4-metoxibencilo)-9-(2,2,2-trifluoro-1-morfolinoetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-(4-metoxibencilo)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-9-ilo)etilo metanosulfonato (del Paso A) en DMF (1 ml) se añadió morfolina (0,10 ml, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 h. Se añadió morfolina adicional (0,10 ml, 1,06 mmol) y se continuó calentando durante 3 días. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se recogió en DMF y se filtró. La purificación (HPLC, 10-80% de ACN en agua) produjo el compuesto del título (39 mg, 20%) en forma de un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,72 (br s, 4H), 3,74 (q, J = 4,02 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 4,23 (q, J = 8,03 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 475,2.

45 Ejemplo 89. 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(trifluorometoxi)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazoide[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 Paso A. Potasio (((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)-trifluoroborato. A una solución pura de 2,6-dimetilmorfolina (28,67 g, 0,25 moles), se añadió bromometileno-potasio-trifluoroborato (25 g, 0,125 mol). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 3 h, y luego se enfrió a 50°C. Se añadió IPA (2 x 50 ml) y la mezcla bruta se enfrió a 10°C. Se añadió lentamente MTBE (4 x 100 ml), después de 1 h se filtró el sólido blanco, se lavó con MTBE (4 x 50 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (33,5 g, 85%) que se usó sin más.

purificación.

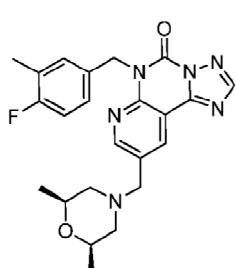
5 Paso B: 2-amino-5-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)nicotinonitrilo. Una suspensión de 2-amino-5-bromoniconinitrilo (50 mg, 0,25 mmol), potasio (((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)-trifluoroborato (219 mg, 0,51 mmol), Cs₂CO₃ (247 mg, 0,76 mmol), diciclohexilo (2',4',6'-trisopropilbifenilo-2-il)fosfina (36 mg, 0,076 mmol) y acetato de paladio (II)(8,5 mg, 0,038 mmol) en dioxano (1 ml) y el agua (0,1 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, luego se selló y se calentó a 80°C durante 15 horas. La reacción se filtró a través de CELITE® mientras aún estaba caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (10 ml) y hexanos (10 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (57 mg, 92%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,61 (t, J = 10,7 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 3,45-3,61 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03-8,19 (m, 1H).

10 15 20 25 Paso C: 3-ciano-5-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)piridina-2-ilcarbamato de etilo. Se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (60%, 25 mg, 0,61 mmol) a 2-amino-5-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)nicotinonitrilo (100 mg, 0,41 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió cloroformiato de etilo (0,05 ml, 0,48 mmol) seguido de hidruro de sodio adicional (16 mg, 0,41 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en metanol (10 ml) y se agitó con carbonato de sodio (170 mg) durante 10 minutos, luego se vertió en bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación (FCC, SiO₂, 0-100%, EtOAc/hexanos) produjo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (104 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J = 6,27 Hz, 6H), 1,26 (t, J = 7,03 Hz, 3H), 1,69 (t, J = 10,60 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 10,67 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 4,17 (q, J = 7,11 Hz, 2H), 8,12-8,24 (m, 1H), 8,56 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

30 35 40 45 Paso D: 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona. Etilo 3-ciano-5-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)piridina-2-ilcarbamato (35 mg, 0,11 mmol), formilhidrazina (8 mg, 0,13 mmol) y N-etilo N-isopropilpropano-2-amina (0,01 ml, 0,055 mmol) se calentó en DMA (1 ml) a 125°C durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente (HPLC, 10-70% de agua con ACN) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (29 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (d, J = 6,15 Hz, 6H), 1,73 (t, J = 10,67 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 10,79 Hz, 2H), 3,53-3,66 (m, 4H), 8,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,82 (br s, 1H). [M+H] = 489,2.

Los ejemplos 90 a 120 se realizaron de manera análoga al ejemplo 89, pasos BE con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

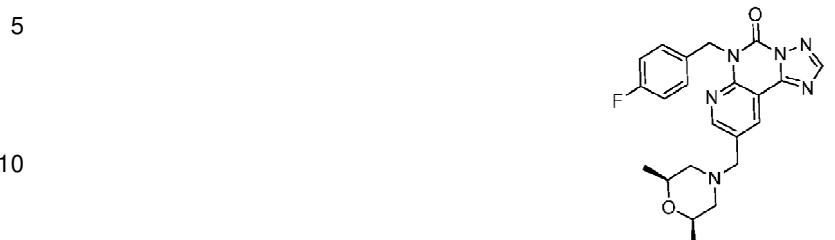
Ejemplo 90. 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3-metilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,13 (d, J = 6,02 Hz, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,59-2,85 (m, 2H), 3,16-3,51 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 2H), 4,38-4,68 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 7,07 (t, J = 9,16 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,77-8,92 (m, 2H). [M+H] = 437,2.

65 Ejemplo 91. 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-

5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,65-2,86 (m, 2H), 3,29-3,47 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 2H), 4,47-4,63 (m, 2H), 5,66 (s, 2H), 7,15 (t, *J* = 8,85 Hz, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,47, 5,58 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,81-8,86 (m, 1H), 8,87-8,92 (m, 1H). [M+H] = 423,2.

20 Ejemplo 92. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3-fluoro-4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,68-2,83 (m, 2H), 3,31-3,43 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 5H), 4,49-4,61 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,83-8,86 (m, 1H), 8,87-8,91 (m, 1H). [M+H] = 453,2.

40 Ejemplo 93. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-fluoro-4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,67-2,84 (m, 2H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,76-3,84 (m, 2H), 4,47-4,59 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,65 (dd, *J* = 8,66, 2,38 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 12,36, 2,45 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,91 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,80-8,85 (m, 1H), 8,87-8,93 (m, 1H). [M+H] = 453,2.

65 Ejemplo 94. 6-(3-Bromo-4-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, $J = 1,63$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 6,40$ Hz, 1H),
7,54-7,65 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,41$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,91-4,08 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 11,54$ Hz, 2H),
2,46 (t, $J = 11,11$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 501,10$.

20 Ejemplo 95. 4-((9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-5-oxopirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-6(5H)-ilo)metilo benzonitrilo.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,90 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,71-7,77 (m,
2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 11,17$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 11,17$ Hz,
2H), 1,26 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), $[\text{M}+\text{H}] = 430,20$.

40 Ejemplo 96. 6-(4-(tert-butilo)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,31-7,39 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,94-4,08 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 11,04$ Hz, 2H), 2,43 (t, $J = 11,11$ Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 461,30$.

Ejemplo 97. 3-((9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-5-oxopirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-6(5H)-ilo)metilo benzonitrilo.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 1,25 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,52 (t, $J = 11,23$ Hz, 2H), 3,54 (d, $J = 11,42$ Hz, 2H),
3,93 4,04 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 7,43- 7,50 (m, 1H), 7,57- 7,61 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 1,38$
Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H). [M+H] = 430,17.

20 Ejemplo 98. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-(methylsulfonyl)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 1,26 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,50 (t, $J = 11,17$ Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,51 (d, $J = 11,04$ Hz, 2H), 3,96-4,07 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,53$ Hz, 2H), 8,44
(s, 1H), 8,76 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 2,38$ Hz, 1H). [M+H] = 483,20.

40 Ejemplo 99. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(2-metilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 1,15 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,84 (t, $J = 10,67$ Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,69 (d, $J = 10,29$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H) 3,65-3,74 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,59$ Hz, 1H), 7,13-
7,18 (m, 1H), 7,20- 7,24 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 10,35, 2,20$ Hz, 2H). [M+H] = 419,81.

65 Ejemplo 100. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(3-YODObencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 531,01.

20 Ejemplo 101. 6-(3,5-Difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 1,27 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 2,48 (t, *J* = 11,23 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 11,04 Hz, 2H), 3,97-4,09 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 6,71-6,81 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 441,20.

40 Ejemplo 102. 6-(2-Bromo-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 1,25 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,42 (t, *J* = 11,11 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 11,04 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,99-4,08 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,70- 6,77 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,51 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,74-8,81 (m, 2H). [M+H] = 514,10.

60 Ejemplo 103. 6-(2,6-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,39 (t, $J = 11,11$ Hz, 2H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 11,29$ Hz, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,95-4,07 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,36-6,47 (m, 2H), 6,62- 6,70 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,79 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H). [M+H] = 471,20.

Ejemplo 104. 9-((2S,6R)-2,6-Dimethylmorpholino)methoxy-6-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)methyl)imidazo[3.2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



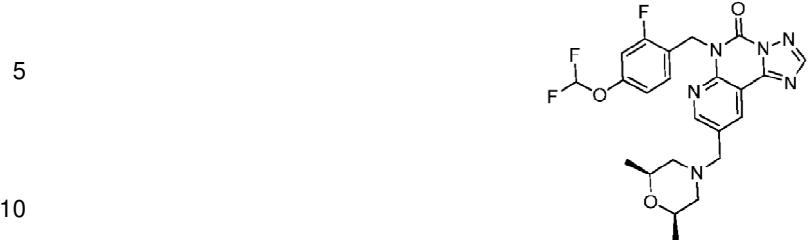
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,3, 8,4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (dd, $J = 6,4, 8,9$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,42 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 459,20.

35 Ejemplo 105. 6-(4-(¹H-pirazol-1-yl)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)methoxy-6-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)methyl)imidazo[3.2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



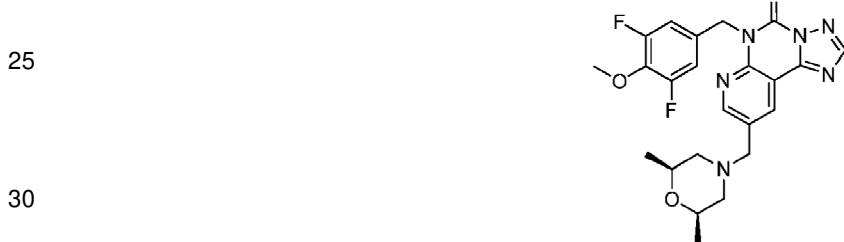
50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,78- 7,74 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,68- 7,60 (m, 2H), 6,50- 6,44 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,13- 3,92 (m, 2H), 3,46 (d, $J = 11,0$ Hz, 3H), 2,45 (t, $J = 11,2$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 471,20.

55 Ejemplo 106. 6-(4-(Difluorometoxi)-2-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)methoxy-6-((1-methyl-1H-indazol-6-yl)methyl)imidazo[3.2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83- 6,71 (m, 2H), 6,60- 6,18 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,99 (br s, 2H), 3,83 (dd, $J = 6,5, 8,7$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,16 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 489,16$.

20 Ejemplo 107. 6-(3,5-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,93- 3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,20 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471,11$.

40 Ejemplo 108. 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 1,20 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,25-2,54 (m, 2H), 3,10- 3,22 (m, 2H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,05-4,30 (m, 2H), 5,83 (s, 2H), 6,77- 6,86 (m, 1H), 7,03- 7,12 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,82 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 471,20$.

60 Ejemplo 109. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2-(trifluorometilo)thio)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,30- 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,67- 3,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,59 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,75 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,06 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 505,10.

20 Ejemplo 110. 6-(3-Chloro-4-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,1, 7,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 2,3, 4,6, 8,5 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,78 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 457,09.

40 Ejemplo 111. 6-(3,4-Diclorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 8,63 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,78 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,07 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 473,04.

60 Ejemplo 112. 6-(2-Chloro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 1,26 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,45 (t, $J = 11,23$ Hz, 2H), 3,47 (d, $J = 11,17$ Hz, 2H),
3,79 (s, 3H), 4,00- 4,08 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 6,70 (dd, $J = 8,72, 2,57$ Hz, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 8,45
(s, 1H), 8,77 (d, $J = 1,63$ Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 469,20$.

20 Ejemplo 113. 6-(2-(Difluorometoxi)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazoide[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,59-8,52 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,03-
6,97 (m, 1H), 6,82- 6,39 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,60 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,76 (t, $J =$
10,7 Hz, 2H), 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471,16$.

40 Ejemplo 114. 6-(4-Cloro-3-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



60 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,46-7,31 (m,
3H), 5,76 (s, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,70 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 1,87 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,4$
Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 457,11$.

65 Ejemplo 115. 6-(3-Cloro-5-fluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,40 (s, 1H),
7,26-7,21 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,71 (d, $J = 10,4$ Hz, 2H), 1,87 (t,
 $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 457,10.

20 Ejemplo 116. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)methilo-6-(4-(2-oxopirrolidina-1-yl)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$
Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (dd, $J = 6,3, 9,2$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H),
3,47 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,15 (quin, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 488,17.

40 Ejemplo 117. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)methoxy-6-(4-etoxybencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$
Hz, 2H), 6,87- 6,77 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,40 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 11,2$
Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). [M+H] = 449,20.

60 Ejemplo 118. 6-(3,4-Difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimethylmorpholino)methoxy-6-(4-etoxybencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 6,3$ Hz),
1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,93- 3,77 (m, 4H), 2,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,1$
Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 441,14$.

20 Ejemplo 119. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-(metiltio)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 8,72 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,0$
Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,71 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,87 (t, $J = 10,5$ Hz,
2H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 451,13$.

40 Ejemplo 120. 6-(2-Cloro-4-(metilosulfonilo)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

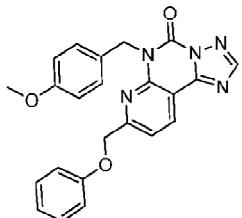


55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d 1,25 (d, $J = 6,15$ Hz, 6H), 2,46 (t, $J = 11,17$ Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,44-3,49 (m,
2H), 3,93- 4,05 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,14 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H),
8,47 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,82 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 517,10$.

60 El Ejemplo 121 se realizó de manera análoga al Ejemplo 1, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 121. 6-(4-metoxibencilo)-8-(fenoximetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



10

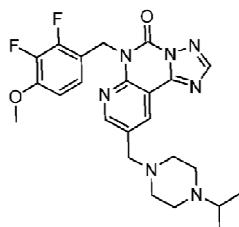
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 3,69 (s, 3H) 5,28 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,53 Hz, 3H), 7,24 (s, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,78 Hz, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,51-8,61 (m, 1H). [M+H] = 308,1.

15 Los Ejemplos 122 a 123 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 72, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

Ejemplo 122. 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((4-isopropilpiperazin-1-ilo)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.

20

25



30

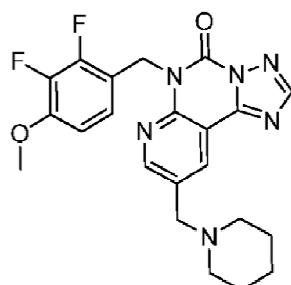
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,70 (s, 2H), 8,45-8,31 (m, 1H), 7,13- 6,99 (m, 1H), 6,71-6,55 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61-3,41 (m, 3H), 3,16 (s, 6H), 1,45-1,31 (m, 6H). [M+H] = 484,35.

35

Ejemplo 123. 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.

40

45



50

55

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,90-8,72 (m, *J* = 2,3, 18,7 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,15-7,02 (m, 1H), 6,70-6,59 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73- 3,60 (m, 2H), 2,73 (br s, 2H), 2,10-1,81 (m, 5H), 1,43 (br s, 1H). [M+H] = 441,28.

Los ejemplos 124 a 161 se realizaron de manera análoga al Ejemplo 89, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

60

Ejemplo 124. 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,4,5-trifluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,18 (ddd, $J = 6,8, 8,6, 10,3$ Hz, 1H), 6,95 (dt, $J = 6,5, 9,7$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,03- 3,91 (m, 2H), 3,31 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,34 (t, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 459,14$.

Ejemplo 125. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-isopropilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 4,10 (br s, 2H), 3,93 (dd, $J = 6,5, 8,9$ Hz, 2H), 3,21 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 2,86 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 12H). $[\text{M}+\text{H}] = 447,2$.

35 Ejemplo 126. 6-(4-(Difluorometoxi)bencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazoide[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



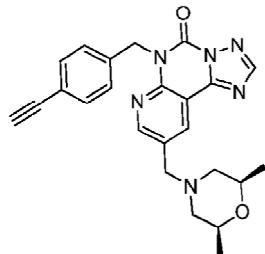
50 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,68- 6,26 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,02- 3,91 (m, 2H), 3,32 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 471,16$.

55 Ejemplo 127. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etoxy-3,5-difluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



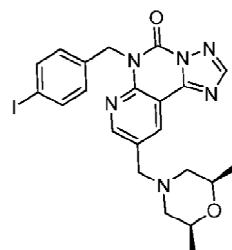
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,85 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23- 7,14 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,23- 4,12 (m, 4H), 4,02- 3,91 (m, 2H), 3,31 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,35 (t, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 485,19.

- 5 Ejemplo 128. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etenilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



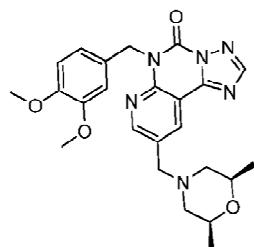
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,70 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,85 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 429,17.

- 25 Ejemplo 129. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-YODObencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,67- 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 531,07.

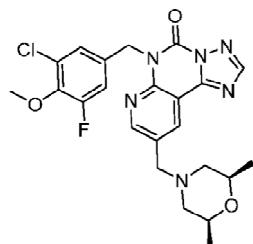
- 45 Ejemplo 130. 6-(3,4-Dimetoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,07- 3,96 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 465,2.

- 55 Ejemplo 131. 6-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxibencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



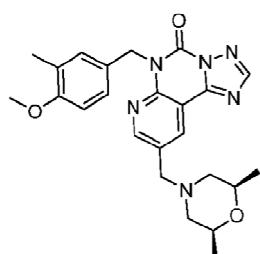
10

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,87 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,1, 11,3 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 3,50 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 487,13,

Ejemplo 132. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(4-metoxi-3-metilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25



30

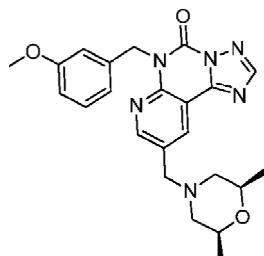
35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50- 7,41 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48 (d, *J* = 11,4) Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 449,2.

40

Ejemplo 133. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(3-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

45



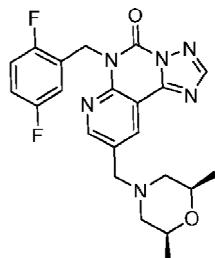
50

55

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,24 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 2,43 (t, *J* = 11,17 Hz, 2H), 3,44 (d, *J* = 11,29 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,97- 4,08 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,38 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H). [M+H] = 435,1.

Ejemplo 134. 6-(2,5-Difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



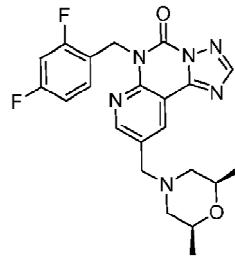
10

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,24 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 2,43 (t, $J = 11,17$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 11,17$ Hz, 2H),
3,98- 4,07 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,92- 6,99 (m, 2H), 7,02- 7,10 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,80
(s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 441,1$.

20 Ejemplo 135. 6-(2,4-Difluorobencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

20

25



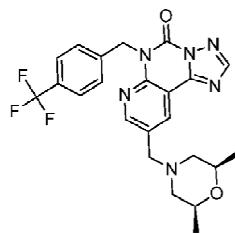
30

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,24 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,43 (t, $J = 11,17$ Hz, 2H), 3,43 (d, $J = 11,29$ Hz, 2H),
3,96-4,08 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,78- 6,88 (m, 2H), 7,32- 7,41 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,81
(s, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 441,1$.

Ejemplo 136. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-(trifluorometilo)bencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

40

45



50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,24 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 2,44 (t, $J = 11,17$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 11,17$ Hz, 2H),
3,97- 4,08 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,59 (d, $J = 8,16$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,16$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,70-
8,73 (m, 1H), 8,88- 8,90 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 473,1$.

55 Ejemplo 137. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 2,1, 4,3, 8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,3, 11,1 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,32 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,35 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 453,14.

20 Ejemplo 138. 9-((2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholino)methoxy-6-(2-fluoro-4-methylbenzyl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,65 (dd, *J* = 2,2, 10,6 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92- 6,81 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,70 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 437,15.

40 Ejemplo 139. 6-(2-Cloro-4,5-difluorobenzyl)-9-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)methoxy-6-(2-fluoro-4-methylbenzyl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,1, 10,7 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,86 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 475,12.

60 Ejemplo 140. 6-(3-Chloro-2,4-difluorobenzyl)-9-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)methoxy-6-(2-fluoro-4-methylbenzyl)pyrido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,69-8,64 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,23 (dt, $J = 6,0, 8,3$ Hz, 1H), 6,88 (dt, $J = 1,9, 8,5$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,69 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 1,86 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 475,09$.

20 Ejemplo 141. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3,4,5-trimetoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,74 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,70 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,86 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 495,2$.

40 Ejemplo 142. 6-(2,4-dichlorobencilo)-9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)methoxypirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



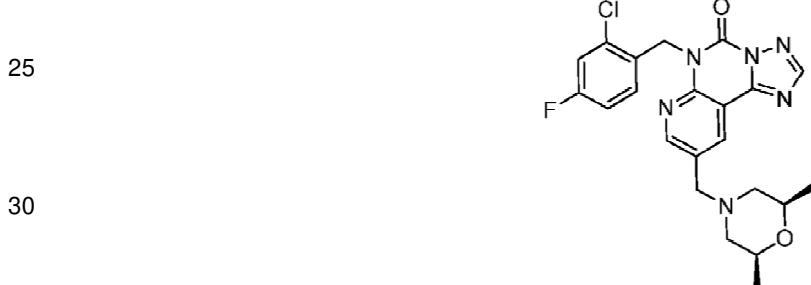
55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8,80 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,50 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $[\text{M}+\text{H}] = 473,13$,

60 Ejemplo 143. 6-(2,4-Dicloro-5-fluorobencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)methoxypirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,87 (t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 491,13.

20 Ejemplo 144. 6-(2-Chloro-4-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,67 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 5,8, 8,7 Hz, 1H), 6,87- 6,80 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,86 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 457,1.

40 Ejemplo 145. 6-(4-Chloro-2-fluorobencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,66 (q, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,0, 9,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 1,4, 8,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,79-3,66 (m, 4H), 2,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,92 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 457,15.

60 Ejemplo 146. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,69 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,62- 3,52 (m, 2H), 2,71 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,73 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,02 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 507,17.

Ejemplo 147. 6-(4-Chloro-2,6-difluorobencilo)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 8,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,28- 7,21 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,66 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 475,14.

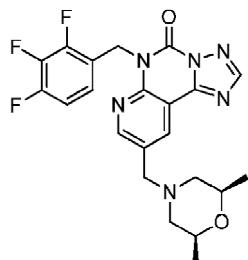
35 Ejemplo 148. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-fluoro-3,5-dimetilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,89 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 6H), 1,24 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). [M+H] = 451,22.

Ejemplo 149. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,3,4-trifluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5

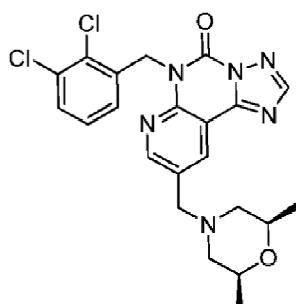


10

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,17 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 1,88 (t, $J = 10,67$ Hz, 2H), 2,71 (d, $J = 10,42$ Hz, 2H),
3,65 (s, 2H), 3,68- 3,77 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 459,2$.

20 Ejemplo 150. 6-(2,3-diclorobencilo)-9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.

25

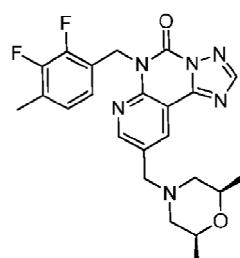


30

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,15 (d, $J = 6,40$ Hz, 6H), 1,86 (t, $J = 10,67$ Hz, 2H), 2,69 (d, $J = 10,29$ Hz, 2H),
3,62 (s, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,97$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,97$,
1,19 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 2,13$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H). $[\text{M}+\text{H}] = 474,2$.

40 Ejemplo 151. 6-(2,3-Difluoro-4-metilbencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.

45



50

55 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 1,16 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 1,86 (t, $J = 10,67$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,70 (d, $J = 10,29$ Hz, 2H),
3,62 (s, 2H), 3,66-3,76 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 6,78- 6,85 (m, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,66
(d, $J = 6,65$ Hz, 2H). $[\text{M}+\text{H}] = 455,2$.

60 Ejemplo 152. 6-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)bencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholino)methyl)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pyrimidina-5(6H)-ona.



15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,16 (d, *J* = 6,40 Hz, 6H), 1,86 (t, *J* = 10,67 Hz, 2H), 2,69 (d, *J* = 10,29 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,67- 3,76 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,28, 1,88 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H). [M+H] = 523,2.

20 Ejemplo 153. 6-(3,5-Dimetoxibencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,36 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,50 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 465,21.

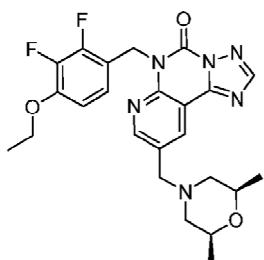
40 Ejemplo 154. 6-(3-Chloro-4-etoxy-5-fluorobencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



55 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,1, 11,1 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,17- 4,08 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 501,16.

60 Ejemplo 155. 9-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(4-etoxy-2,3-difluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



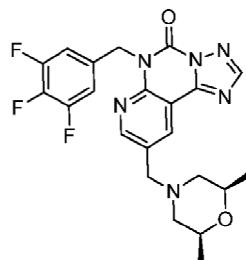
10

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,67- 6,60 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,03- 3,95 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 485,16.

Ejemplo 156. 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(3,4,5-trifluorobencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

25



30

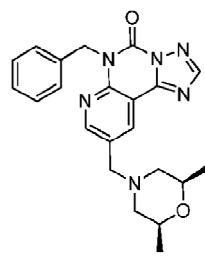
35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03- 3,94 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). [M+H] = 459,18.

Ejemplo 157. 6-Bencilo-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona.

40

45

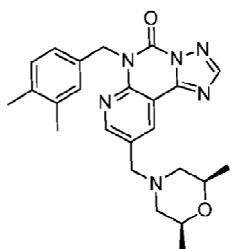


50

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 5,79 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 405,2.

Ejemplo 158. 6-(3,4-Dimetilbencilo)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



10

15

20

25

30

35

40

45

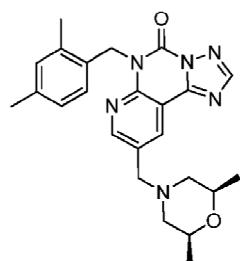
50

55

60

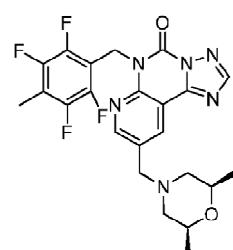
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,07- 3,96 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,48 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,21 (d, *J* = 3,9 Hz, 6H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 433,28.

Ejemplo 159. 6-(2,4-Dimetilbencilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,77 (q, *J* = 2,3 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 433,26.

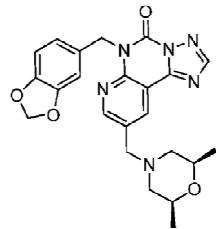
Ejemplo 160. 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metilo)-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 8,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,73 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 491,21.

Ejemplo 161. 6-(Benzod[d][1.3]dioxol-5-ilmetilo)-9-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.

5



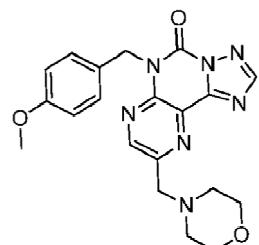
10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,89 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,44 (t, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). [M+H] = 449,21.

Los ejemplos 162 a 169 se realizaron de manera análoga al ejemplo 72, con el material de partida apropiado y las sustituciones de reactivos.

20 Ejemplo 162. 6-(4-metoxibencilo)-9-(morpholinometilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.

25

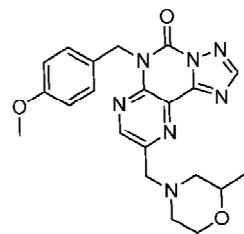


30

35 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,93 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (br s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,37-3,50 (m, 4H). [M+H] = 408,21.

Ejemplo 163. 6-(4-metoxibencilo)-9-((2-metilmorfolino)metilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.

40



50

55 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,94 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,78 Hz, 2H), 6,79-6,89 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,10 (dd, *J* = 3,45, 13,36 Hz, 1H), 3,83-3,97 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (d, *J* = 12,30 Hz, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,98 (t, *J* = 11,67 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,27 Hz, 3H). [M+H] = 422,23.

Ejemplo 164. 6-(4-metoxibencilo)-9-(piperidina-1-ilmetilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.



15 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,93 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,66$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 5,60-5,74 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (d, $J = 10,29$ Hz, 2H), 3,15 (d, $J = 11,17$ Hz, 2H), 1,77-2,04 (m, 5H), 1,59 (brs, 1H). [M+H] = 406,27.

Ejemplo 165. 6-(4-metoxibencilo)-9-((4-metoxipiperidina-1-il)metilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona



35 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,48 (dd, $J = 1,63$, 3,26 Hz, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 1H), 1,94-2,22 (m, 3H), 1,77 (br s, 1H). [M+H] = 436,3.

Ejemplo 166. 9-((4-Acetylpiriperazina-1-il)metilo)-6-(4-metoxibencilo)-[1.2.4]triazolo[1,5-c]pteridina-5(6H)-ona.



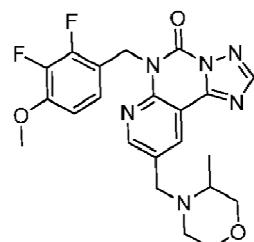
50 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,78$ Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,78-3,95 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 3H), 2,79 (br s, 2H), 2,16 (s, 3H). [M+H] = 449,29.

Ejemplo 167. 9-((1,4-Oxazepano-4-il)metilo)-6-(2,3-difluoro-4-metoxibencilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



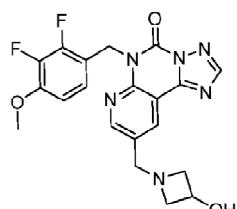
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,84 (dd, *J* = 2,3. 13,2 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,13- 7,04 (m, 1H), 6,70- 6,59 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,95 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,91-3,78 (m, 5H), 3,58- 3,29 (m, 4H), 2,32 (br s, ²H)). [M+H] = 457,24.

- 5 Ejemplo 168. 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((3-metilmorfolino)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



10
15
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,83 (dd, *J* = 2,3. 15,9 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,71-6,58 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,91-4,61 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,07- 3,73 (m, 7H), 3,32 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,16- 2,90 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). [M+H] = 457,26.

- 25 Ejemplo 169. 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibencilo)-9-((3-hidroxiacetidina-1-il)metilo)pirido[3.2-e][1.2.4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona.



30
35
40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8,87-8,80 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,73-4,60 (m, 3H), 4,42 (dd, *J* = 6,7, 11,5 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 5,4, 11,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). [M+H] = 429,26.

Ensayos de inhibición PDE1b

Condiciones de ensayo

45 La inhibición de PDE1b se determinó mediante un ensayo IMAP TR-FRET. El ensayo IMAP TR-FRET PDE se optimizó para la concentración de enzima, Calmodulin, sustrato de cAMP o cGMP, tolerancia a DMSO y tiempo de incubación.

50 En cada pocillo de una placa de 1536 pocillos de color blanco sólido (Corning) se dispensaron 250 pg de enzima PDE1b humana marcada con GST del terminal NH recombinante de longitud completa (BPS Bioscience Cat N° 60011, San Diego, CA) en 2,5 l de reacción IMAP BSA tampón (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) que contiene 10 U/mL de calmodulina y 2,5 mM de CaCl₂ (Sigma Aldrich.) Después de una breve centrifugación, se agregaron 30 nL de compuesto por transferencia de un reserva de 1 mM en DMSO usando un Pintool Kalypsys 1536. Las placas se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de dispensar 1,5 L de 533 nM de 5-carboxi fluoresceína (FAM) marcada con AMPc (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para una concentración final de 200 nM. Después de una breve centrifugación, las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. El ensayo se terminó agregando 5 l de reactivo de unión Tb (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) a cada pocillo.

55
60 Las placas se incubaron 1 hora a temperatura ambiente y se leyeron en un lector de placas multimodo Viewlux (Perkin Elmer). El instrumento se ajustó para excitarse utilizando el filtro DUG11 y se midió utilizando filtros de 490/10 nm y 520/10 nm. Se calcularon entonces las proporciones de acceptor y donante.

Análisis de los datos

Para los cálculos de CE_{50} , los valores de % de actividad frente a una serie de concentraciones de compuesto se representaron mediante un análisis de regresión no lineal de curvas de dosis-respuesta sigmoidales generadas con la ecuación $Y = B + (T-B)/1+10((\text{Log}CE_{50}-X) \times \text{Hill Slope})$, donde Y = porcentaje de actividad, B = porcentaje de actividad mínimo, T = porcentaje de actividad máximo, X = logaritmo del compuesto y Hill Slope = factor de pendiente o coeficiente de Hill. El valor de CE_{50} se determinó por la concentración que causó un porcentaje de actividad medio-máximo.

Resultados

La siguiente tabla presenta el logaritmo negativo de la concentración inhibidora molar media máxima (pCE_{50}), con respecto a la actividad de PDE1b, para compuestos de Fórmula (I).

	PDE1b (pCE_{50})	Números de ejemplo
15	>7	5, 7, 36, 40, 41, 44, 45, 62, 63, 69, 82, 84, 86, 88, 93, 103, 128, 147, 161;
20	6-7	1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 42, 43, 46, 47, 49, 50, 52, 55, 61, 64, 68, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 85, 87, 90, 91, 92, 94, 100, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 114, 117, 118, 119, 121, 124, 126, 129, 131, 132, 134, 135, 138, 140, 142, 145, 146, 150, 151, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 167, 168;
25	5-6	2, 3, 10, 11, 12, 18, 21, 25, 27, 28, 35, 48, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 66, 67, 74, 89, 99, 101, 102, 115, 122, 123, 125, 127, 133, 136, 139, 143, 144, 149, 155, 156, 164, 169;
	<5	95, 96, 97, 98, 104, 105, 109, 113, 116, 120, 137, 148, 152, 153, 154.

Selectividad PDE1 de compuestos

Condiciones de ensayo

La selectividad de los compuestos de la presente invención se determinó usando un panel de PDE humanas recombinantes y un ensayo enzimático *in vitro* (BPS Bioscience). Se prepararon series de diluciones de cada compuesto de ensayo con DMSO al 10% en tampón de ensayo y se agregaron 5 μl de la dilución a una reacción de 50 μl , de modo que la concentración final de DMSO es del 1% en todas las reacciones.

Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 60 minutos en una mezcla de 50 μl que contenía tampón de ensayo PDE, FAM-cAMP 100 nM o FAM-cGMP 100 nM, una enzima PDE recombinante y el compuesto de ensayo.

Después de la reacción enzimática, se agregaron 100 μl de una solución de unión (dilución 1:100 del agente de unión con el diluyente del agente de unión) a cada reacción y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

La intensidad de la fluorescencia se midió a una excitación de 485 nm y una emisión de 528 nm utilizando un lector de microplacas Tecan Infinite M1000.

Análisis de los datos

Los ensayos de actividad de PDE se realizaron por duplicado en cada concentración. La intensidad de la fluorescencia se convierte en polarización de fluorescencia utilizando el software Tecan Magellan6. Los datos de polarización de fluorescencia se analizaron utilizando el software informático Graphpad Prism. La polarización de fluorescencia (FPt) en ausencia del compuesto en cada conjunto de datos se definió como 100% de actividad. En ausencia de PDE y el compuesto, el valor de la polarización fluorescente (FPb) en cada conjunto de datos se definió como actividad del 0%. El porcentaje de actividad en presencia del compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación: % de actividad = $(FP - FPb)/(FPt - FPb) \times 100\%$, donde FP = la polarización de fluorescencia en presencia del compuesto.

Para los cálculos de CE_{50} , los valores de % de actividad frente a una serie de concentraciones de compuesto se representaron mediante un análisis de regresión no lineal de la curva de dosis-respuesta sigmoidal generada con la ecuación $Y = B + (T-B)/1+10((\text{Log}CE_{50}-X)^3 \times \text{Hill Slope})$, donde Y = porcentaje de actividad, B = porcentaje mínimo de actividad, T = porcentaje máximo de actividad, X = logaritmo del compuesto y Hill Slope = factor de pendiente o coeficiente de Hill. El valor de CE_{50} se determinó por la concentración que causó una actividad de porcentaje medio-máximo.

Resultados

Los compuestos ejemplares de la presente invención mostraron selectividad por las enzimas PDE1 frente a las isoformas de muchas, si no todas, otras familias de PDE. Además, los compuestos ejemplares mostraron una mayor especificidad por PDE1b en comparación con PDE1a y PDE1c.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

La presente divulgación se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos biológicos. Estos ejemplos se entienden únicamente como ejemplo, y no para limitar el alcance de la invención divulgada en el presente documento.

Ejemplo biológico 1

15 Efecto de la inhibición mediada por ARNip de PDE1B en la formación de la memoria

El papel de *pde1b* en la formación de memoria en animales se evaluó mediante la interferencia de ARN. Ver, por ejemplo, Peters et al., 2009, Genes Brain Behav. 8, 320-329. Los resultados mostraron que la inhibición de *pde1b* mediada por ARNip en animales mejoró varias formas de memoria a largo plazo, incluida la memoria contextual y temporal (traza).

Procedimientos

25 ARNip

Inicialmente, se analizaron varios ARNip no modificados para la eliminación de *pde1a* y *pde1b* *in vitro* usando células Neuro 2a. Los ARNip fueron específicos para las isoformas Pde1 como se identificó mediante la búsqueda con BLAST. Varios ARNip mostraron eficacia para reducir los niveles de ARNm de *pde1b* y se eligieron para una caracterización *in vivo* adicional. Los estudios de comportamiento utilizaron ARN *in situ* de siSTABLE de grado *in vivo*, que se modificó químicamente para mejorar la estabilidad (Dharmacon Inc., Lafayette, EE.UU.). La secuencia de la cadena de sentido de ARNip *pde1b-6* fue: 5'-GCUACAUGGUGAAGCAGUU-3'. La secuencia de la cadena de sentido de ARNip de control, no dirigida, fue: 5'-UAGCGACUAAACACAUCAUU-3'.

35 Sujetos

Los ratones machos C57BL/6Jax (Jackson Laboratories) de adultos jóvenes (12-16 semanas de edad) se utilizaron para el condicionamiento contextual y los ratones C57B1/6NTac (Taconic Farms) para el condicionamiento del miedo al rastro. Al llegar, los ratones se alojaron en grupo (5 ratones) en jaulas de laboratorio estándar y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas. Los experimentos se realizaron siempre durante la fase de luz del ciclo.

Después de la cirugía para la canulación del hipocampo, los ratones se alojaron en jaulas individuales durante la duración del experimento. Los ratones recibieron alimentos y agua *ad libitum*, excepto cuando se les entrenó o ensayó. Fueron mantenidos y criados bajo condiciones estándar, de acuerdo con las pautas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y ensayados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales.

40 Cirugía animal

Tanto para el condicionamiento contextual como para el rastreo, los ratones se infundieron con ARNip no dirigido o Pdelb en el hipocampo. Para la inyección de ARNip, los ratones se anestesiaron con 20 mg/kg de Avertin y se les implantó una cánula guía de calibre 33 bilateralmente en el hipocampo dorsal (coordenadas: A =-1,8 mm, L = +/-1,5 mm a una profundidad de 1,2 mm) o en la amígdala (coordenadas: A=-1,58 mm, L=+/-2,8 mm hasta una profundidad de 4,0 mm) (Franklin y Paxinos, The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, San Diego 2003). Cinco a nueve días después de la recuperación de la cirugía, a los animales se les inyectó ARNip diluido a 0,5 mg/ml en glucosa al 5% y se mezclaron con 6 equivalentes de una polietilenimina lineal de 22 kDa (Fermentas). Despues de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, se inyectaron 2 µl en cada hipocampo a través de una cánula de infusión que se conectó a una microjerlinga mediante un tubo de polietileno. Los animales fueron manejados suavemente para minimizar el estrés.

60 Se administraron un total de 3 infusions de ARNip durante un período de 3 días (1 mg de ARNip por hipocampo por día). Los ratones se entrenaron 3 días después de la última inyección de ARNip y se analizaron 24 horas después. Las pruebas de comportamiento se iniciaron 3 días después. Este diseño se eligió en base a experimentos piloto sobre la eliminación de ARNip en el hipocampo, y debido a que estudios anteriores han indicado que la eliminación de genes mediante dúplex de ARNip tarda varios días en desarrollarse en el SNC. Ver, por ejemplo, Salahpour et al., 2007, Biol. Psychiatry 61, 65-69; Tan et al., 2005, Gene Therapy 12, 59-66; Thakker et al.,

2004, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 101, 17270-17275.

Acondicionamiento del miedo

5 Razonamiento

El condicionamiento del miedo contextual es una forma de aprendizaje asociativo en donde los animales aprenden a reconocer un entorno de entrenamiento (estímulo condicionado, CS) que se ha apareado previamente con un estímulo aversivo como el choque del pie (estímulo no condicionado, EE.UU.). Cuando se exponen al mismo contexto en un momento posterior, los animales condicionados muestran una variedad de respuestas de miedo condicional, incluido el comportamiento de congelación. Véase, por ejemplo, Fanselow, 1984, Behav. Neurosci. 98, 269-277; Fanselow, 1984, Behav. Neurosci. 98, 79-95; Phillips y LeDoux, 1992, Behav. Neurosci. 106, 274-285.

El condicionamiento contextual se ha utilizado para investigar los sustratos neuronales que median el aprendizaje motivado por el miedo. Ver, por ejemplo, Phillips y LeDoux, 1992, Behav. Neurosci. 106, 274-285; Kim et al., 1993, Behav. Neurosci. 107, 1093-1098. Estudios recientes en ratones y ratas proporcionaron evidencia de la interacción funcional entre los sistemas hipocampal y no hipocampal durante el entrenamiento de acondicionamiento contextual. Ver, por ejemplo, Maren et al., 1997, Behav. Brain Res. 88, 261-274; Maren et al., 1997, Neurobiol. Learn. Mem. 67, 142-149; Frankland et al., 1998, Behav. Neurosci. 112, 863-874. Específicamente, las lesiones post-entrenamiento del hipocampo (pero no las lesiones pre-entrenamiento) redujeron en gran medida el miedo contextual, lo que implica que: 1) el hipocampo es esencial para la memoria contextual pero no para el aprendizaje contextual per se y 2) en ausencia del hipocampo Durante el entrenamiento, los sistemas no hipocampales pueden soportar el condicionamiento contextual.

El condicionamiento contextual se ha utilizado ampliamente para estudiar el impacto de varias mutaciones en el aprendizaje dependiente del hipocampo y las diferencias de memoria y tensión en ratones. Ver, por ejemplo, Bourtchouladze et al., 1994, Cell 79, 59-68; Bourtchouladze et al., 1998, Learn Mem. 5, 365-374; Kogan et al., 1997, Current Biology 7, 1-11; Silva et al., 1996, Current Biology 6, 1509-1518; Abel et al., 1997, Cell 88, 615-626; Giese et al., 1998, Science 279, 870-873; Logue et al., 1997, Neuroscience 80, 1075-1086; Chen et al., 1996, Behav. Neurosci. 110, 1177-1180; Nguyen et al., 2000, Learn Mem. 7, 170-179.

Debido a que se puede desencadenar un aprendizaje robusto con una sesión de entrenamiento de unos pocos minutos, el condicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de procesos temporalmente distintos de la memoria a corto y largo plazo. Ver, por ejemplo, Kim et al., 1993, Behav. Neurosci. 107, 1093-1098; Abel et al., 1997, Cell 88, 615-626; Bourtchouladze et al., 1994, Cell 79, 59-68; Bourtchouladze et al., 1998, Learn. Mem. 5, 365-374. Como tal, el condicionamiento contextual proporciona un excelente modelo para evaluar el papel de varios genes nuevos en la formación de memoria dependiente del hipocampo.

Protocolo

Investigaciones anteriores habían establecido que el entrenamiento con 1X o 2X emparejamientos CS-US induce memoria sub-máxima (débil) en ratones de tipo salvaje. Ver, por ejemplo, US2009/0053140; Tully et al., 2003, Nat. Rev. Drug Discov. 2, 267-77; Bourtchouladze et al. 1998, Learn. Mem. 5, 365-374. En consecuencia, el condicionamiento contextual en este estudio se realizó según lo descrito por Bourtchouladze et al., 1994, Cell 79, 59-68.

Se usó un sistema de acondicionamiento del miedo automatizado (Colburn Instruments) para el condicionamiento contextual y una configuración manual (Med Associates) para el condicionamiento del miedo al rastreo. Los ratones se colocaron en la cámara de acondicionamiento y se dejaron explorar durante 2 min. Se administraron un total de dos choques de pie (0,6 mA, 2 s de duración) con un intervalo entre ensayos de 1 min. La congelación se anotó durante 30 s después del último shock de pie (congelación inmediata). Los ratones fueron devueltos a su jaula de casa. La memoria se probó después de 24 h (LTM). Para evaluar la memoria contextual, se evaluó el comportamiento de congelación durante intervalos de 3 minutos de 1 s en la cámara en la que se entrenaron los ratones.

55 Acondicionamiento de trazas

Razonamiento

El condicionamiento del miedo a trazas es una forma de condicionamiento pavloviano, en el cual un intervalo de tiempo pasa entre la terminación de CS y el inicio de UCS. Por lo tanto, el CS y los EE.UU. Están separados en el tiempo por un intervalo de rastreo, y la memoria de esta relación temporal requiere el hipocampo y la corteza prefrontal. Ver Knight et al., 2004, J. Neurosci. 24, 218-228.

65 El condicionamiento del rastreo se vuelve cada vez más difícil a medida que aumenta el intervalo de tiempo

entre CS y EE.UU. Por ejemplo, los ratones C57BL/6 muestran poca memoria si el intervalo de rastreo entre CS y EE.UU. es de 60 segundos o más. Véase, por ejemplo, US2009/0053140. Además, estudios previos han demostrado que este deterioro de la memoria se puede superar si los ratones se tratan con ARNip contra PP1, un regulador negativo de la plasticidad en el hipocampo. Peters et al., 2009, Genes Brain Behav. 8, 320-329. En consecuencia, el ensayo de acondicionamiento de trazas proporciona un método para ensayar la capacidad de un compuesto para facilitar la memoria dependiente del hipocampo.

5

Protocolo

10 La facilitación de la memoria temporal en este estudio se evaluó mediante un único emparejamiento CS-US con un intervalo de rastreo de 60 s. Para este estudio, se usó un equipo de acondicionamiento de miedo contextual estandarizado para ratones (Med Associates, Inc., VA; Bourchouladze et al., 1994, Cell 79, 59-68; (Bourchouladze et al., 1998 Learn Mem. 5, 365-374 En el día de entrenamiento, el ratón se colocó en la cámara de acondicionamiento durante 2 minutos antes del inicio del estímulo condicionado (CS), un tono de 2800 Hz, que duró 15 20 segundos a 75 dB. Sesenta segundos después del final del ejercicio. En tono, se administró al animal un estímulo no condicionado de choque de 0,5 mA (EE.UU.) durante dos segundos. Tras 30 segundos adicionales en la cámara, el ratón regresó a su jaula de origen.

20 Los ratones se ensayaron a las 24 h después de entrenar en una cámara nueva ubicada en otra sala de procedimientos para evitar los efectos de concentración del condicionamiento contextual. La cámara de acondicionamiento interno se retiró y se reemplazó con una jaula de ratón. Se colocó una cinta de diferentes colores en la parte posterior de cada jaula para diferenciar una de otra. Se utilizaron tres jaulas diferentes en rotación para disminuir la posibilidad de contaminación de olor de un sujeto a otro. Se colocó una lámpara de 30 vatios dentro de la cámara para asegurar la diferencia en la iluminación entre el entrenamiento y las pruebas. Las jaulas se limpian 25 con una solución jabonosa en lugar de etanol.

30 Cada prueba comenzó con dos minutos de luz solamente (pre-CS), luego 20 segundos de presentación de tono (CS), seguidos de 30 segundos adicionales de luz solamente (post-CS). De la misma manera que durante el entrenamiento, los ratones se puntuaron uno a la vez para "congelar" en intervalos de cinco segundos, como para el condicionamiento contextual descrito anteriormente. El procedimiento de cada experimento fue filmado. La proporción de la respuesta de congelación específica a la memoria auditiva se determinó restando la congelación de preCS (no específica) de la congelación de CS (CS-preCS).

35 Análisis estadístico
Todos los experimentos de comportamiento se diseñaron y realizaron de manera equilibrada: primero, para cada condición experimental (p. ej., un efecto de dosis específica) se utilizó un número igual de ratones experimentales y de control. En segundo lugar, cada condición experimental se replicó varias veces y se agregaron días repetidos para generar el número final de sujetos. Tercero, cada sesión se grabó en video y el experimentador 40 no estaba consciente (ciego) del tratamiento que los sujetos realizaron durante el entrenamiento y las pruebas.

Los datos se analizaron mediante ANOVA utilizando el software JMP. Excepto donde se indique, todos los valores en el texto y las cifras se expresan como media + SEM.

45

Resultados

Memoria contextual

Cuando se ensayaron en condicionamiento de miedo contextual con 2 emparejamientos CS-US para inducir una memoria contextual débil (submáxima), los ratones inyectados con ARNip de *pde1b* mostraron una congelación significativamente mejorada 24 horas después del entrenamiento, en comparación con los ratones inyectados con ARNip no dirigidos (**FIG. 1**).

Memoria de rastreo

55 De forma similar, cuando se ensayó en condicionamiento de trazas con un par CS/US y un intervalo de traza de 60 s, los ratones inyectados con ARNip de *pde1b* mostraron una memoria de trazas mejorada (**FIG. 2**). ANOVA de medidas repetidas reveló una interacción significativa de tratamiento por ensayo ($p < 0,05$). El análisis de contraste reveló que el ARNip *pde1b* y los ratones de control se congelaron en una proporción igual de tiempo para tonificar (CS: $p = 0,13$. preCS: $p = 0,54$). Sin embargo, solo los ratones tratados con ARNip *pde1b* formaron una memoria para la CS, mientras que los ratones tratados con ARNip control (efecto de tono CS: $p < 0,05$ y $p = 0,62$ para *pde1b* y control ARNip, respectivamente). Además, los ratones tratados con *pde1b* mostraron una congelación significativamente mayor si la congelación no específica en el contexto de prueba alternativo se sustraía de la respuesta al tono CS (CS- preCS: $p < 0,05$). Por lo tanto, la reducción mediada por ARNip del hipocampo *pde1b* mejoró la formación de la memoria después del rastreo del condicionamiento del miedo como se observó para el

condicionamiento del miedo contextual.

Tomados en conjunto, estos resultados muestran que Pdelb es un regulador negativo de la formación de memoria en el hipocampo, una estructura del lóbulo temporal que es crítica para la formación de memoria en ratones así como en humanos. Es importante destacar que Pdelb ARNip indujo una "ganancia de función" (es decir, mejora de la formación de memoria contextual y temporal). Por lo tanto, estos resultados muestran que Pdelb es una diana válida para mejorar la cognición y la memoria específicamente.

Ejemplo biológico 2

Efecto de la inhibición mediada por ARNip de PDE1 sobre el crecimiento de neuritas

En el ratón, *pde1b* se expresa altamente en la circunvolución dentada y el bulbo olfativo, las dos áreas donde se produce neurogénesis en el sistema nervioso adulto. La neurogénesis es el proceso por el cual nacen nuevas neuronas y se someten a diferenciación dendrítica y sináptica para integrarse con los circuitos funcionales. La neurogénesis en el hipocampo se ha implicado en la formación de la memoria. Ver, por ejemplo, Shors et al., 2001, Nature 410, 372-376; Shors et al., 2004, Trends Neurosci. 27, 250-256. Los estudios aquí evaluaron el efecto de la inhibición de *pde1b* del crecimiento de las neuritas en el subclon PC12 NS1 (Cellomics). La proliferación de neuritas (NOG) en las células PC12 (y las neuronas primarias) se produce tras la activación de las vías de señalización que actúan a través de CREB. Ver, por ejemplo, Greene y Tischler, 1976, Proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 73, 2424-2428; Cheng et al., 2002, J. Biol. Chem. 277, 33930-33942.

Este estudio evaluó el efecto sobre el crecimiento de neuritas (NOG) de fármacos conocidos por mejorar la activación mediada por AMPc de CREB, es decir, el rolipram inhibidor de PDE4, y comparó estos efectos con los inducidos por la inhibición de *pde1b* mediada por ARNip.

Métodos

Cultivo de células

Se cultivaron células de neuroscreen 1 (NS1) (Cellomics Inc.) en matraces de plástico de 75 cm² recubiertos de colágeno de tipo I (Biocoat, Becton Dickinson) en una incubadora humidificada a 37° C en 5% de CO₂. Las células se cultivaron en medio de cultivo de células RPMI completo (Cambrex) suplementado con suero de caballo inactivado por calor al 10% (Invitrogen), suero bovino fetal inactivado por calor al 5% (Cellgro) y L-glutamina 2 mM (Cambrex). Para la expansión, las células se tritronizaron y se dividieron al 80% de confluencia. Los medios de cultivo celular se cambiaron cada 2 a 3 días.

Se recogieron células NS1 y se contaron utilizando un contador Coulter (Becton Dickinson Coulter Z1). Las células se sembraron en placas recubiertas con colágeno I de 96 pocillos a una densidad de 2000 células por pocillo en volumen de 200 ml. El medio RPMI se complementó con un factor de crecimiento nervioso de 200 ng/ml (NGF, Sigma). Las células NS1 se incubaron durante 72 horas para permitir la diferenciación a un fenotipo neuronal. El NGF se diluyó luego a 50 ng/ml y las células se trataron con ARNip o compuesto a las dosis indicadas en la Figura 2A.

Ensayo de crecimiento de neuritas

Los ensayos de crecimiento de neuritas (NOG) se realizaron utilizando el escáner Cellomics ArrayScan II Vti HCS. Las células se tiñeron usando el kit de reactivos HitKit™ HCS (Cellomics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (que se validaron previamente para el etiquetado específico de neuritas y cuerpos de células neuronales). Brevemente, las células se fijaron en formaldehído al 3,7% y se tiñeron con colorante Hoechst para marcar las células se lavaron luego en tampón de crecimiento de neuritas, se incubaron durante una hora con el anticuerpo primario para el crecimiento de neuritas (anti-tubulina III), se lavaron de nuevo y se incubaron con solución de anticuerpo secundario marcada con fluorescencia durante 1 hora.

Las placas de 96 pocillos teñidas con anticuerpos se almacenaron a 4°C en la oscuridad hasta el escaneo. Las placas se escanearon utilizando el escáner Cellomics ArrayScan II Vti HCS. El ensayo de crecimiento de neuritas se basa en dos canales para escanear: (1) el canal 1, que detecta el colorante Hoechst y es utilizado por el software para identificar las células y para el enfoque automático; y (2) el Canal 2, que detecta la fluorescencia FITC del anticuerpo secundario y es utilizado por el software para calcular todos los datos generados en referencia a las neuritas.

Administración de ARNip y medicamentos.

Los ARNip específicos de *pde1b* eran los mismos que los descritos en el Ejemplo Biológico 1, El estimulador de adenililo ciclase forskolina y el inhibidor de molécula pequeña de PDE4 selectivo Rolipram se

administraron a las dosis indicadas en la figura 3A.

Resultados

Como se muestra en la figura 3A, la longitud de las neuritas y la ramificación en las células NS1 se mejoraron de manera dependiente de la dosis mediante tratamiento agudo con Rolipram y forskolina, pero no fue afectado por el tratamiento con Rolipram solo. Del mismo modo, la FIG. 3B muestra que la proliferación de neuritas en las células NS1 se mejoró con la eliminación mediada por ARNip de *pde4d* (el objetivo de Rolipram) o *pde1b* en combinación con la forskolina. A diferencia de Rolipram (que probablemente solo inhibe PDE4 durante varias horas), la administración de ARNip de *pde4d* y *pde1b* (>48 h) tuvo un pequeño efecto sobre la NOG sin la adición de forskolina.

Estos resultados demuestran que la inhibición de Pdelb conduce a una mejora funcional del crecimiento de neuritas en células NS1. En consecuencia, el ensayo NOG también ofrece un ensayo secundario adecuado (celular/fenotípico) para ensayar los inhibidores de Pdelb identificados a partir de una campaña de selección de alto rendimiento.

Ejemplo biológico 3

20 Efecto de los compuestos ejemplares en la memoria

Los estudios aquí evaluaron el efecto de compuestos ejemplares de la presente invención sobre la memoria y sobre la catalepsia inducida por haloperidol en ratones y ratas.

25 Métodos

Sujetos

Se utilizaron ratones machos híbridos B6129F1/J de tres meses de edad (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) para condicionamiento del miedo contextual y novedosos estudios de reconocimiento de objetos, y se usaron machos C57BL/6J (laboratorios de Jackson) para estudios de catalepsia. Se usaron ratas Long Evans encapuchadas con cría (200 g de peso promedio, Harlan) para el reconocimiento de objetos de rata y el condicionamiento del miedo. A su llegada, los ratones se alojaron en grupo (4 ratones/jaula) en estantes de IVC Inovive y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se alojaron en jaulas estándar en grupos de dos. Los experimentos se realizaron siempre durante la fase de luz del ciclo. Los animales recibieron alimentos y agua a voluntad, excepto durante el entrenamiento y las pruebas. Todos los procedimientos fueron consistentes con los lineamientos de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y fueron ensayados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales Institucional de DNS/Helicon.

40 Administración de Drogas

Los inhibidores de *Pde1* y el control positivo se administraron en un Vehículo que contenía DMSO al 10%, PEG al 30% (MW400) y PBS al 60%, a menos que se especifique lo contrario. Para la administración subcutánea (sc), todos los medicamentos se administraron a un volumen de 10 ml por kg 30 minutos antes del entrenamiento de comportamiento, a menos que se especifique lo contrario. Para la dosificación oral (p.o.), los animales se dosificaron en la cantidad indicada 30 minutos antes del entrenamiento.

Condicionamiento contextual

50 Protocolo

El condicionamiento contextual se llevó a cabo esencialmente como se describe en el Ejemplo Biológico 1, Se usó un sistema de acondicionamiento del miedo automatizado (Colburn Instruments) para el condicionamiento contextual y una configuración manual (Med Associates) para el condicionamiento del miedo al rastreo. Los ratones se colocaron en la cámara de acondicionamiento y se dejaron explorar durante 2 min. Se administraron un total de dos choques de pie (0,2 mA, 2 s de duración) con un intervalo entre ensayos de 1 min. Como se señaló anteriormente, estas condiciones de entrenamiento generan una memoria sub-máxima o débil en los ratones de control, lo que permite evaluar si un compuesto de Pdelb de la presente invención puede mejorar la formación de la memoria.

60 Se anotó la congelación durante 30 s después de la última descarga (congelación inmediata). Los ratones fueron devueltos a su jaula de casa. La memoria se ensayó después de 24 h (LTM) durante 3 minutos puntuando el comportamiento de congelación en intervalos de 1 s en la cámara en la que se entrenaron los ratones.

Memoria de reconocimiento de objetos**Razonamiento**

5 El Reconocimiento de Objetos Nuevos (NOR) es un ensayo de aprendizaje de reconocimiento y recuperación de memoria, que aprovecha la preferencia espontánea de los roedores para investigar un objeto nuevo en comparación con uno familiar.

10 El ensayo NOR se ha empleado ampliamente para evaluar las posibles propiedades de mejora cognitiva de nuevos compuestos derivados de la selección de alto rendimiento. El reconocimiento de objetos es una tarea etológicamente relevante que no resulta de un refuerzo negativo (choque del pie). Esta tarea se basa en la curiosidad natural de los roedores para explorar objetos nuevos en sus entornos más que los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar", el animal debe haber asistido antes y recordaba esa experiencia. Por lo tanto, los animales con mejor memoria asistirán y explorarán un nuevo objeto más que un objeto familiar para ellos. Durante los ensayos, el animal es presentado con el objeto de entrenamiento y uno segundo nuevo. La memoria del objeto de entrenamiento lo hace familiar para el animal, y luego pasa más tiempo explorando el nuevo objeto en lugar del familiar. Ver Bourchouladze et. al., 2003. proc. Natl Acad Sci. EE.UU. 100, 10518-10522).

15

20 Los estudios indican que el procedimiento NOR involucra varias regiones del cerebro, que incluyen la corteza y el hipocampo. Recientes estudios de neuroimagen en humanos demostraron que la memoria en el reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (PFC). Ver Delbert et al., 1999, Neurology 52, 1413-1417. De acuerdo con estos hallazgos, las ratas con lesiones PFC muestran una memoria de trabajo deficiente cuando se les exige que discriminen entre objetos familiares y nuevos. Véase Mitchell, 1998, Behav. Brain Res. 97, 107-113. Otros estudios en monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para el reconocimiento de nuevos objetos. Ver, por ejemplo, Teng et al., 2000, J. Neurosci 20, 3853-3863; Mumby, 2001, Brain Res. 127, 159-181. Por lo tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar los efectos de los compuestos de drogas en la tarea cognitiva asociada con la función del hipocampo y la corteza.

25

Protocolo

30 La nueva tarea de reconocimiento de objetos se realizó según lo descrito por Bevins y Besheer, 2006 (Nat. Protocol. 1, 1306-1311) utilizando un nuevo sistema de reconocimiento de objetos estándar para ratas (Stoelting). Los objetos se colocaron en el centro de la caja, los ensayos se realizaron con poca luz y el tiempo de exploración de los objetos se evaluó con el software Ethovision. Todos los videos fueron revisados por observadores entrenados.

35

35 Durante dos días consecutivos, las ratas se habituaron a la cámara durante 5 minutos con 5 minutos de manejo inmediatamente después de la exposición al aparato. Al día siguiente, las ratas tratadas con DMSO al 10%, PEG400 al 30%, vehículo o solución salina al 60% 30 min antes del entrenamiento fueron expuestas a dos bloques blancos o dos bolas grises (~ 4 cm de ancho/diámetro) durante 3 min. Un grupo de control de rendimiento se trató con vehículo y se expuso a un objeto durante 15 min. Aproximadamente 24 horas después del entrenamiento, las ratas fueron expuestas a un objeto familiar y un objeto nuevo (la bola gris se reemplaza con un bloque blanco y viceversa) y se midió el tiempo de exploración de cada objeto. La memoria se calificó mediante el cálculo de un índice de discriminación $((T_N-T_F)/(T_N+T_F))^*100$; entre la comparación de grupo) y por la comparación del tiempo explorando el objeto novedoso versus el familiar en el día de la prueba (dentro de la comparación de grupo).

45

Análisis estadístico

50 Todos los experimentos de comportamiento se diseñaron y realizaron de manera equilibrada: (i) Para cada condición experimental (p. ej., un efecto de dosis específico) se utilizó un número igual de ratones experimentales y de control; (ii) cada condición experimental se replicó varias veces, y (iii) se agregaron días de replicación para generar el número final de sujetos. El procedimiento de cada sesión fue filmado. En cada experimento, el experimentador desconocía (ciego) el tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y las pruebas. Los datos se analizaron mediante ANOVA utilizando el software JMP, seguido de un análisis de contraste.

55 Los datos se transformaron utilizando la transformación box-cox, y se muestran los resultados del análisis de contraste que compara los grupos de tratamiento con el vehículo (LS significa estudiantes-*t*). Excepto que se indicaron, todos los valores en el texto y las cifras se expresan como Media + SEM.

Resultados

60 Se encontró que los compuestos ejemplares de Fórmula I F mejoraban significativamente la memoria de 24 horas y, cuando se ensayaban, mejoraban la memoria de 48 horas, en el ensayo de reconocimiento de objetos. Los experimentos de control mostraron que la administración de compuestos no afectó significativamente la distancia acumulada recorrida o la cantidad de tiempo dedicado a explorar las mitades izquierda y derecha de la caja. Se observaron efectos significativos en varias concentraciones, dependiendo del compuesto, incluidas concentraciones

65

de 0,1 mg/kg y 1 mg/kg.

También se encontraron compuestos ejemplares para mejorar la memoria contextual en el ensayo de acondicionamiento del miedo. Se observaron efectos significativos en varias concentraciones, dependiendo del compuesto, incluidos 0,01 mg/kg, 0,03 mg/kg y 1,0 mg/kg.

Ejemplo biológico 4

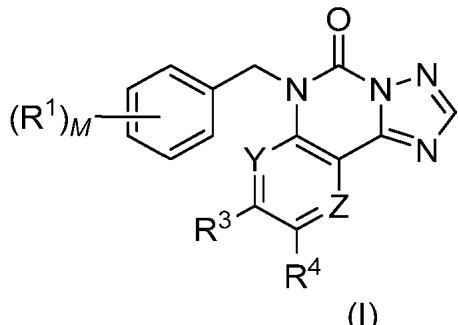
Efecto de los compuestos ejemplares en la función cardíaca

Los compuestos ejemplares de las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se evaluaron en varios modelos de función cardiovascular, tanto en cobayas como en ratas macho telemeterizadas. Cada compuesto de ensayo (o vehículo) se administró por sonda oral, y los animales se evaluaron después de cada dosis para detectar signos clínicos anormales. La presión arterial sistémica (presión arterial sistólica, diastólica y media), la FC y la presión del pulso se registraron después de la dosificación.

Los resultados no mostraron efectos notables de la administración del vehículo sobre la presión arterial sistémica, la frecuencia cardíaca o la presión del pulso arterial en estos estudios. Todos los parámetros estuvieron dentro del rango esperado durante todo el período de monitoreo. Sin embargo, en contraste, la administración de varios compuestos de ensayo permite una reducción de la presión arterial y, en algunos casos, la prolongación del intervalo QTc.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I:



en donde:

- 20 Y y Z son cada uno independientemente -CH- o -N-, con la condición de que por lo menos un miembro Y o Z sea -N-;
M es 0-5;
- 25 R¹ se selecciona cada uno independientemente de H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₁₋₆-haloalquilo C₁₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, -thiohaloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -SO₂C₁₋₆alquilo, arilo, pirazol y 2-oxopirrolidina; o dos miembros R¹ están en carbonos adyacentes y tomados junto con los carbonos a los que están unidos forman un sistema de anillos monocíclico saturado o insaturado de 5-6 miembros que comprende uno o más átomos de oxígeno o nitrógeno, en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C_{1-C6};
- 30 y en donde
- 35 (a) R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de H, halo, -CN, -OH, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -CH₂O-arilo, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, en donde cada arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente no sustituido o sustituido con un miembro cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste de -CH₃ y -OCH₃;
- 40 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de: -H, -F, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -OH;
R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de -H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂bencilo, -alquilo C₁₋₆(ariilo), -alquilo C₁₋₆(heterocicloalquilo), arilo opcionalmente no sustituido o sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterocicloalquilo;
o R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o
- 45 (b) R³ es -H o -CH₃y
R⁴ es H, -Br, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH(OH)CF₃, -CH₂OCH₂OCH₃, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido, y -(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente H, -CH₃, o -OH, y R¹² y R¹³ son cada uno independientemente -H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂bencilo, -CH(CH₃)fenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o
(c) R³ se selecciona de -H, -CH (OCH₃)₂, -CH₂O-fenilo, O-(CR¹⁰R¹¹)₁₋₃NR¹²R¹³, donde R¹⁰ y R¹¹ son cada uno H, R¹² es H O-alquilo C₁₋₆, R¹³ se selecciona de fenilo, bencilo, (3-metiloxetano-3-il)metilo, (tetrahidrofurano-3-il)metilo o ciclopropil(metilo), y
- 50 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste de H, halo, -CN, -OH, -alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -alquenilo C₁₋₆, -CH₂O-arilo, -alcoxi C₁₋₆, -haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)CH₃, -CH(OH)(CF₃), -(CR¹⁰R¹¹)₀₋₃NR¹²R¹³, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, en donde cada arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo está opcionalmente no sustituido o sustituido con un miembro, cada uno seleccionado independientemente del mismo el grupo que consiste de -CH₃ y -OCH₃, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de: -H, -F, -alquilo C₁₋₆, -CF₃ y -OH; R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de -H, -alquilo C₁₋₆, -CO₂bencilo, -alquilo C₁₋₆(ariilo), -alquilo C₁₋₆(heterocicloalquilo), arilo opcionalmente no sustituido o sustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo y heterocicloalquilo; o R¹² y R¹³ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; e Y es -N-;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 1, en donde M es 1, 2, 3 o 4, y R^1 es cada uno independientemente -Cl, -F o alcoxi C_{1-6} ,

3. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 1, en donde:

- 5 a) R^3 es -H, - CH_3 y R^4 es $-(CR^{10}R^{11})_{1-3}NR^{12}R^{13}$;
- b) R^3 es -H, - CH_3 , R^4 es H, -Br, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{1-6} , -C(O) CH_3 , -CH(OH)CF₃, - $CH_2OCH_2OCH_3$, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido y $-(CR^{10}R^{11})_{1-3}NR^{12}R^{13}$, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, - CH_3 o -OH, y R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente -H, -alquilo C_{1-6} , -CO₂ bencilo, -CH(CH₃)fenilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o
- c) R^3 es -H, - CH_3 , R^4 es $-(CR^{10}R^{11})_{1-3}NR^{12}R^{13}$, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente -H, -F, - CH_3 , -CF₃, o -OH, y R^{12} y R^{13} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocicloalquilo seleccionado de (2R,5R)-2,5-dimetilmorfolina, (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina, (2S,5S)-2,5-dimetilmorfolina, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolina, (3S,5R)-2-metoxietilo)piperazina, (4-((tetrahidrofurano-3-il)metilo)piperazina), 1,4-oxazepano, 1-metil-8-oxa-1,2-diazaespiro[4.5]decano, 2,2-dimetilmorfolina, 2,5-dimetilmorfolina, 2-etilmorfolina, 2-metilmorfolina, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano, 3-(dimetilamino)pirrolidina, 3,3-dimetilmorfolina, 3,5-dimetilpiperazina, 3-hidroxiazetidina, 3-metil-6-oxopiridazina-1(6H)-ilo, 3-metilmorfolina, 4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazina, 4-(metilosulfonil)piperazina, 4-(propano-2-il)piperazina, 4-(tetrahidrofurano-3-carbonil)piperazina, 4-acetil-1,4-diazepano, 4-ciclopropilpiperazina, 4-metoxipiperidina, 4-metil-1,4-diazepano, 4-metil-piperazina, 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano, isoindolina, morfolina, N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida, piperazina, piperidina, tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazina-3(5H)-ona y tiomorfolina.
- 10 15 20 25
4. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 1, en donde R^4 es morfolinometilo, (3-metilmorfolino)metilo, (2,6-dimetilmorfolino)metilo, ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilo, ((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)metilo, (4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metilo, 1-hidroxi-2-morfolinoetilo o 2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-1-il)hidroxietilo, y R^3 es H o - CH_3 .

30 5. Una composición farmacéutica como en la reivindicación 1, que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

- 35 40 45 50 55 60 65
- 9-Bromo-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-Bromo-6-(4-metoxibenzil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-(Dimetoximetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-Bromo-6-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 9-(3,4-Dimetoxifenil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(6-metoxipiridin-3-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(2-metoxipiridin-3-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-ilo)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((1S,2S)-2-Aminociclohexil)amino)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 9-((2-(Dimetilamino)etil)(metil)amino)-6-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((3-(Dimetilamino)propil)(metil)amino)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 Benzil (2-(6-(4-metoxibenzil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-9-il)etil)carbamato;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(morpholinometil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(piperidin-1-ilmetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(tiomorpholinometil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Clorobenzil)-9-(morpholinometil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Clorobenzil)-9-(piperidin-1-ilmetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Clorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(2-Aminoetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)etil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(2-((1-feniletil)amino)etil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-vinilpirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((metoximetoxi)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(1-Etoxvinil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(Hidroximetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(2-Oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-ilmetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-

ona;
 9-((Dimetilamino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((3,3-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2,2-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2-Etilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2,5-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((2,2,6,6-tetrafluoromorfólico)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(8-Oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilmetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((1-metil-8-oxa-1,2-diazaspiro[4.5]decan-2-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((2-metilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((3-metilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((1,4-Oxazepan-4-il)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((4-Acetyl-1,4-diazepan-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((Ciclohexil(metil)amino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((Isopropil(2-metoxietil)amino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(morpholinometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(piperidin-1-ilmetil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(tiomorpholinometil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((2-metoxietil)(metil)amino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 7-((6-(4-Metoxibenzil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-9-il)metil)tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona;
 9-((2S,5S)-2,5-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2R,5R)-2,5-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(piperazin-1-ilmetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(tetrahidrofuran-3-il)metil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-((6-(4-Metoxibenzil)-5-oxo-5,6-dihidropirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-9-il)metil)-N,Ndimetilpiperazina-1-sulfonamida;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(2,2,2-trifluoroacetil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-(Ciclopropil(metil)amino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(morpholinometil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-((metil((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-((Ciclopropil(metil)amino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-((Benzilamino)metil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-((fenilamino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 8-(Isoindolin-2-ilmetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-Acetil-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(1-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)etil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(1-Hidroxi-2-morfolinoetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-hidroxietil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(1-Fluoro-2-morfolinoetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(2-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)-1-fluoroetil)-6-(4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(2,2,2-trifluoro-1-morfolinoetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;

9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-(trifluorometoxi)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-fluoro-3-metilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 5 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-fluorobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(3-fluoro-4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 10 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2-fluoro-4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-bromo-4-Fluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 4-((9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-5-oxopirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo;
 15 6-(4-(tert-Butil)benzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 3-((9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-5-oxopirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-6(5H)-il)metil)benzonitrilo;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-(methylsulfonil)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 20 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2-metilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(3-iodobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,5-Difluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-Bromo-4-metoxibenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 25 6-(2,6-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-((1-metil-1H-indazol-6-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-(1H-Pirazol-1-il)benzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 30 6-(4-(Difluorometoxi)-2-fluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,5-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 35 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2-(trifluorometil)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-Cloro-4-fluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 40 6-(3,4-Diclorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-Cloro-4-metoxibenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2-(Difluorometoxi)benzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 45 6-(4-Cloro-3-fluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-Cloro-5-fluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 50 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-ethoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,4-Difluorobenzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-(methylthio)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 55 6-(2-Cloro-4-(methylsulfonil)benzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-8-(fenoximetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 60 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-(piperidin-1-ilmetil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2,4,5-trifluorobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-isopropilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-(Difluorometoxi)benzil)-9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 65 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-ethoxy-3,5-difluorobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;

9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-etinilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-iodobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,4-Dimetoxibenzil)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-Cloro-5-fluoro-4-metoxibenzil)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 5
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxi-3-metilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(3-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 10
 6-(2,5-Difluorobenzil)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-Difluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-(trifluorometil)benzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 15
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-fluoro-3-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2-fluoro-4-metilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 20
 6-(2-Cloro-4,5-difluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3-Cloro-2,4-difluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 25
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-diclorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-Dicloro-5-fluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 30
 6-(2-Cloro-4-fluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Cloro-2-fluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 35
 9-(((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Cloro-2,6-difluorobenzil)-9-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 40
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-fluoro-3,5-dimetilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,3-diclorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,3-Difluoro-4-metilbenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 45
 6-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)benzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,5-Dimetoxibenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 50
 6-(3-Cloro-4-etoxi-5-fluorobenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-etoxi-2,3-difluorobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 55
 9-(((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(3,4,5-trifluorobenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-Benzil-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(3,4-Dimetilbenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,4-Dimetilbenzil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 66
 6-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-9-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(morpholinometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((2-metilmorfolino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-(piperidin-1-ilmetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Metoxibenzil)-9-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 6-(4-Acetilpiperazin-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pteridin-5(6H)-ona;
 67
 9-((1,4-Oxazepan-4-il)metil)-6-(2,3-difluoro-4-metoxibenzil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((3-metilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(2,3-Difluoro-4-metoxibenzil)-9-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

5 9-((dimetilamino)metil)-6-(4-metoxibencil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2S,6R)-2,6-Dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibencil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-5(6H)-ona;
 6-(4-metoxibencil)-9-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 9-((2,2-dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibencil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;
 6-(4-metoxibencil)-9-((2-metilmorfolino)metil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona;

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el compuesto es 9-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-6-(4-metoxibencil)pirido[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-5(6H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad enzimática de PDE1.

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que comprende trastornos neurológicos, trastornos cognitivos, trastornos cardiovasculares, trastornos renales, trastornos hematológicos, trastornos gastrointestinales y hepáticos, trastornos cancerosos, y trastornos neurodegenerativos.

25 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de :

- a) un trastorno del SNC; o
- b) un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC se selecciona de uno o más del grupo que comprende demencias y trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos, trastornos psiquiátricos, afecciones genéticas y del desarrollo, alteraciones de la memoria asociadas con la edad y discapacidades del aprendizaje; o
- c) un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC se selecciona de uno o más del grupo que comprende la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve y el TDAH; o
- d) un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC es un trastorno cognitivo asociado con una enfermedad progresiva del sistema nervioso; o
- e) un trastorno del SNC, en donde el trastorno del SNC es un trastorno cognitivo asociado con una enfermedad progresiva del sistema nervioso, y en donde la enfermedad progresiva del sistema nervioso es la esclerosis múltiple.

40 11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de un deterioro cognitivo, que comprende:

- (a) proporcionar entrenamiento cognitivo a un animal con necesidad de tratamiento de un deterioro cognitivo en condiciones suficientes para producir una mejora en el rendimiento de dicho animal de una función cognitiva cuyo déficit está asociado con dicho deterioro cognitivo;
- (b) administrar una entidad química o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 a dicho animal junto con dicho entrenamiento cognitivo;
- (c) repetir dichos pasos de proporcionar y administrar una o más veces; y
- (d) reducir el número de sesiones de entrenamiento suficientes para producir la mejora en el rendimiento, con respecto a la mejora en el rendimiento producida por el entrenamiento cognitivo solo.

50 12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de:

55 a) un trastorno vascular; o
 b) un trastorno vascular, en donde el trastorno vascular se selecciona de uno o más del grupo que comprende aterosclerosis, reestenosis posangioplastia, vasculopatía por aloinjerto e hipertensión pulmonar; o
 c) un trastorno vascular, en donde el trastorno vascular es insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva; o
 d) un trastorno vascular, en donde el trastorno vascular está provocado por infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, hipertensión, valvulopatía cardíaca o cardiomiopatía.

60 13. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de:

65

- a) un trastorno renal; o
b) un trastorno renal, en donde el trastorno renal se selecciona de uno o más del grupo que comprende estenosis de la arteria renal, pielonefritis, glomerulonefritis, tumores renales, enfermedad renal poliquística, lesión del riñón y daño resultante de la radiación del riñón.

5 14. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de:

- a) una lesión o enfermedad que dé como resultado degeneración neuronal; o
10 b) una lesión o enfermedad que dé como resultado degeneración neuronal, en donde la lesión es una lesión primaria del sistema nervioso seleccionada del grupo que comprende traumatismos craneoencefálicos cerrados, traumatismos cerrados, traumatismos penetrantes, ataque cerebral hemorrágico, ataque cerebral isquémico, glaucoma, isquemia cerebral y daño neuronal provocado por procedimientos quirúrgicos; o
15 c) una lesión o enfermedad que dé como resultado degeneración neuronal, en donde la lesión es una lesión primaria del sistema nervioso seleccionada del grupo que comprende traumatismos craneales cerrados, traumatismos cerrados, traumatismos penetrantes, ataque cerebral hemorrágico, ataque cerebral isquémico, glaucoma, isquemia cerebral y daño neuronal provocado por procedimientos quirúrgicos, y en donde la lesión es una degeneración secundaria resultante de una lesión primaria del sistema nervioso.

20 15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método para promover la neurogénesis.

16. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento de:

25 a) un trastorno que incluye una vía de señalización aberrante o desregulada mediada por PDE1; o
b) un trastorno que incluye una vía de señalización aberrante o desregulada mediada por PDE1, en donde la vía de señalización mediada por PDE1 implica óxido nítrico, péptidos natriuréticos, dopamina, noradrenalina, neurotensina, colecistoquinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo, serotonina, glutamato, GABA, acetilcolina, adenosina, cannabinoides, péptidos natriuréticos o endorfinas; o
30 c) un trastorno que incluye una vía de señalización aberrante o desregulada mediada por PDE1, en donde el trastorno se **caracteriza por** alteraciones en la señalización de la dopamina.

35 17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método de tratamiento del abuso de sustancias o drogas, o un trastorno del espectro alcohólico fetal.

18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un método para modular la actividad enzimática de PDE1.

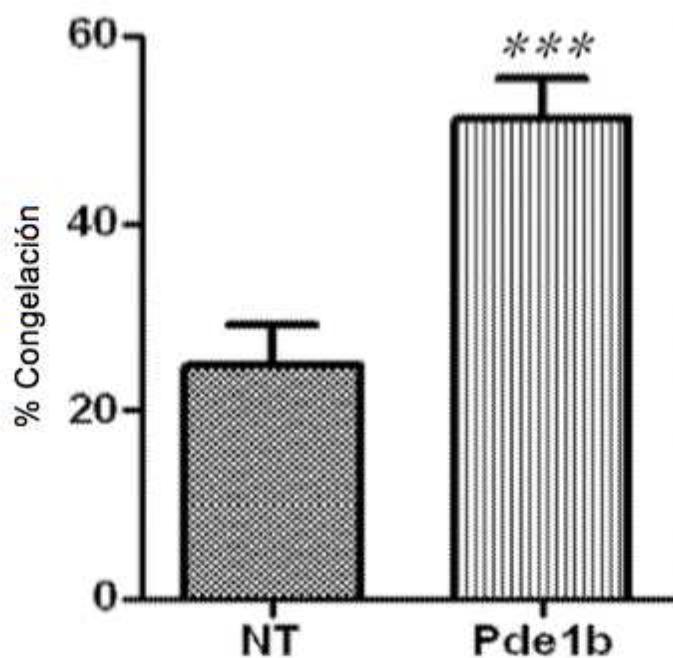


FIG. 1

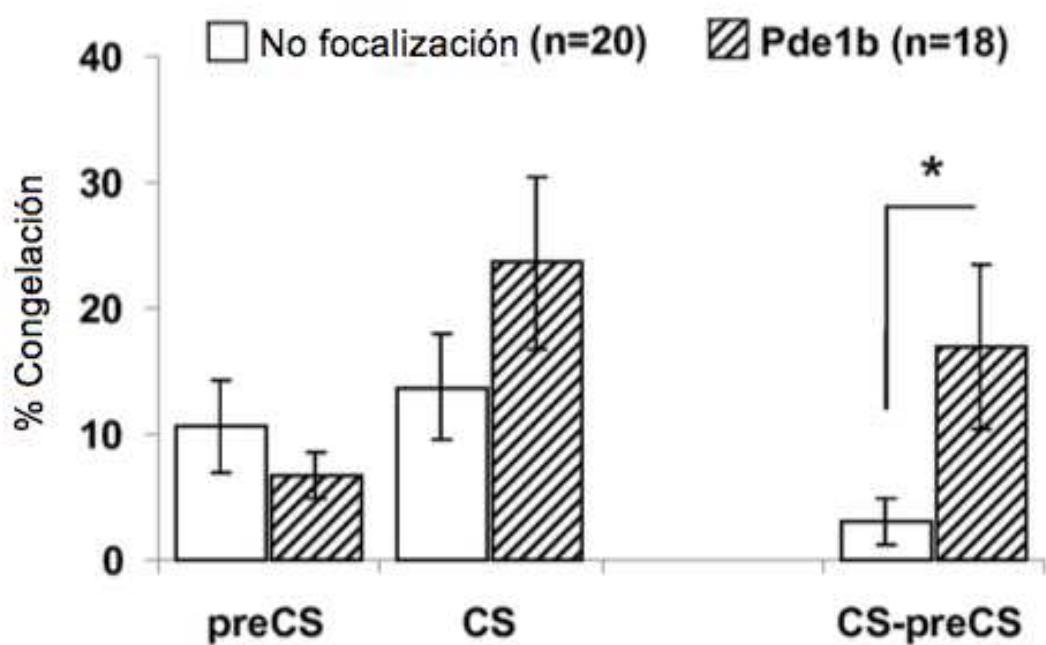
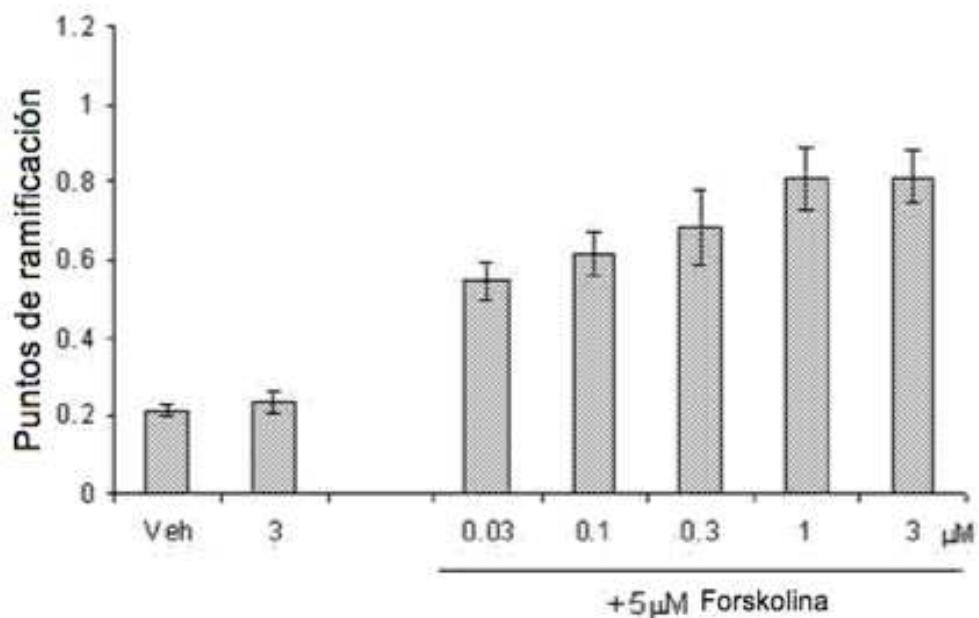
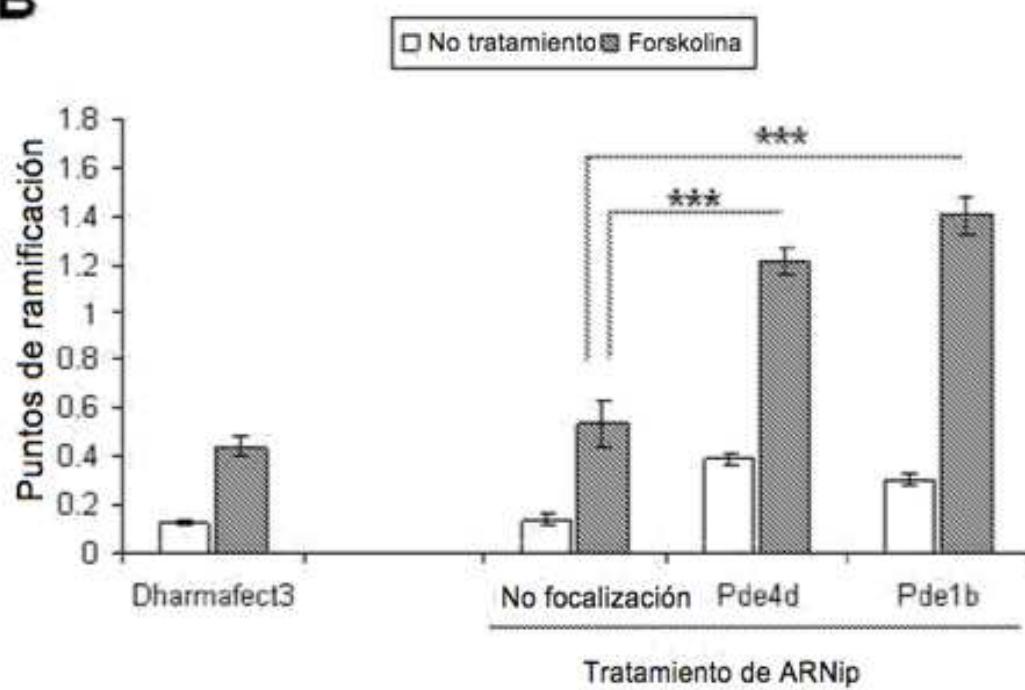


FIG. 2

A**B****FIG. 3A-B**