SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-199523- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 16:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: IMIDAZO [5,1-f] [1,2,4,] TRIAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCIÓN: 235 East 42nd Street, 234- 09-S20 New York, New York, 10017

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 Agosto de 2013

P2013/000131

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-199523- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 16:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO [illegible]
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000131**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: PFIZER INC.
Dirección: 235 East 42nd Street, 234-09-S20 New York, New York, 10017
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución Estados Unidos de América.
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá, Colombia
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/050589 Fecha Febrero 9, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/114222 A1 Fecha Agosto 30, 2012

(6) **Título (54)** **IMIDAZO[5,1-*f*][1,2,4]TRIAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61P 2518, A61K 31/53

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 23,2011	61/445,617

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

ANEXOS

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[x]	Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0083189

Bogotá D.C., Agosto 21 de 2013 - 15:53:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	522598823	21/08/2013	14.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-199523- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 16:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2012/050589

Thomas Allen **CHAPPIE**
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut, 06340,
United States of America
Nationality: United States of America

John Michael **HUMPHREY**
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut, 06340,
United States of America
Nationality: United States of America

Patrick Robert **VERHOEST**
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut, 06340,
United States of America
Nationality: United States of America

Eddie **YANG**
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut, 06340,
United States of America
Nationality: United States of America

Christopher John **HELAL**
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut, 06340,
United States of America
Nationality: United States of America

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2013/08/22 (AAAA MM DD)	Recorrido:
2020		

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-199523	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:
ANEXA CD.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-199523- -00000-0000
Fecha: 2013-08-22 16:39:16 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada Inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

WK 4682687

ESCRITURA PUBLICA NUMERO ----- TRESCIENTOS VEINTIUNO (321).- ----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintitres - - - (23) días del mes de Marzo ----- del año dos mil siete (2007), ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA ---------- NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, ---se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

---

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: ----------

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA - ----------

C.C. No. 79.782.747.----------

Se Dio 3 Copias 29 MAR. 2007

NOTARIA VEINTISIETE María Eugenia Rojas de Urueta

Compareció **CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA** mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, obrando en su propio nombre y dijo: ----------

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en seis (6) folios autenticados, el poder y sus traducciones el cual del siguiente tenor: ----------

PODER GENERAL.- ----------

El suscrito, PFIZER INC, domiciliado en 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, USA, nombramos por el presente otorga a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center- Torre A, Calle 100 No. 8ª-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado a intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la Ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma (ilegible) Gregg C. Benson, Assistant General Counsel -----

Fecha: 20 February 2007.----------

Ciudad, Groton, Connecticut 06340 USA.----------

CERTIFICACION NOTARIAL ----------

En esta fecha,----------

el Notario Público suscrito certifica: ----------

Que GREGG C. BENSON mayor y domiciliado PFIZER INC., EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 USA

NOTARIO PUBLICO
(HAY SELLO ADHERIDO)

APOSTILLE
(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. PAIS: Reino Unido de Gran Bretaña e irlanda del Norte
ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR **STEPHEN DAVID FINN**
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE **NOTARIO PUBLIC**
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE DICHO NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN **LONDRES**
6. EL DIA **FEBRERO 27, 2007**
7. POR EL SECRETARIO PRINCIPAL DE ESTADO DE SU MAJESTAD PARA ASUNTOS EXTERIORES Y DE LA COMUNIDAD.
8. NR. **H303068**
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMADO

O. WILLIAM
(HAY FIRMA)

Si este documento va a ser usado en un país no miembro de la Convención de La Haya de Octubre 5, 1961,debe ser presentado ante la sección consular de la misión representante de ese país. Una apostilla o certificado de legalización solamente confirma que la firma, sello o estampilla en el documento es auténtica. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Extranjería de la Comunidad apruebe el contenido.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, y debidamente registrado en el Ministerio de Relaciones Exteriores, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Castellano, del documento en Inglés, **anexo.**

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA

Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Urueta

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 488/94
MINJUSTICIA
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA

BOGOTA DC. MARZO 12, 2007

TRADUCCIÓN OFICIAL LEGALIZACIONES EN PODER

(VERIFIQUE ANTES DE PROCEDER)

NOTA DE TRADUCCIÓN: SE TRATA DE UN PODER CONFERIDO POR **PFIZER INC** A **OLARTE RAISBECK & FRIERI LTD,** DE FECHA **FEB-20-2007**, SUSCRITO EN GROTON, CONNECTICUT, USA, EN IDIOMA CASTELLANO E INGLES, CON CERTIFICACIÓN NOTARIAL TAMBIEN EN INGLES Y CASTELLANO; Y CERTIFICACIÓN NOTARIAL Y APOSTILLE IN IDIOMA INGLES, CUYA TRADUCCIÓN ES LA SIGUIENTE:

SE INFORMA QUE YO, STEPHEN DAVID FINN DE 31 AMERSHAM HILL DRIVE HIGH WYCOMBE BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO, NOTARIO DEBIDAMENTE AUTORIZADO,

CERTIFICO SOLAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXO AL PRESENTE TITULADO,

PODER, firmado por Gregg C Benson

En este día ha sido presentado a mi por Servicios Consulares Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que dichos Servicios Consulares Blair han manifestado ante mi mediante tal presentación que su mencionado cliente ha manifestado ante ellos que el documento anexo es un documento original auténtico.

FIRMADO, y sellado en 31 Amersham Hill Drive antes mencionado, el 23 de Febrero 2007.

(HAY FIRMA)
STEPHEN FINN

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 488/94
MINJUSTICIA
FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA

BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive High Wycombe Buckinghamshire United Kingdom a duly authorised Notary Public

CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

GENERAL POWER signed by Gregg C. Benson.

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 31 Amersham Hill Drive aforesaid on 23rd February 2007.

Stephen Finn
Notary Public

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Urrutia

6396

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **Stephen David Finn**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de: **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de: **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres — Certified/Attesté

6. the/le **27 February 2007**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H303068**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **O Williams**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chalhin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chalhin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

General Power

The undersigned,

PFIZER INC.

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, New York 10017 USA

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogota D.C., legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Urueta

Signature/Firma: _____

Gregg C. Benson, Assistant General Counsel

Date/Fecha: 20 February 2007

City,Country: Groton, Connecticut 06340 USA

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	**Certificación Notarial**
On this date, 20 February 2007 The undersigned Notary Public certifies:	En esta fecha, el Notario Público suscrito certifica:
1. That GREGG C. BENSON of legal age and domiciled in PFIZER INC., EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 USA signed the foregoing document.	1. Que mayor de edad y domiciliado suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as ASSISTANT GENERAL COUNSEL OF PFIZER INC.	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That Pfizer Inc. having its principal place of business located in 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.	4. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature): Nancy M George

NANCY M. GEORGE
Notary Public
My Commission Expires 30 June 2011

WK 4682689

suscribió el documento que antecede. ---
2- Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de ----
4. Que con sede principal ubicada en.-----
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4.- Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.- ----------
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3, y 4 fue la exhibición de (los) (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): NANCY M. GEORGE Notary Public My commissión Expires 30 June 2001.- ----------
BOGOTA, MARZO 12, 2007- ----------
TRADUCCION OFICIAL LEGALIZACIONES EN PODER ----------
NOTA DE TRADUCCION: SE TRATA DE UN PODER CONFERIDO POR PFIZER INC A OLARTE RAISBECK & FRIERI LTD DE FECHA FEB-20-2007, SUSCRITO EN GROTON CONNECTICUT, USA, EN IDIOMA CASTELLANO E INGLES, CON CERTIFICACION NOTARIAL TAMBIEN EN INGLES Y CASTELLANO; Y CERTIFICACION NOTARIAL Y APOSTILLE IN IDIOMA INGLES, CUYA TRADUCCIÓN ES LA SIGUIENTE: ------
SE INFORMA QUE YO, STEPHEN DAVID FINN DE 31 AMERSHAM HILL DRIVE HIGH WYCOMBE BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO NOTARIO DEBIDAMENTE AUTORIZADO ----------
CERTIFICO SOLAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXO AL PRESENTE TITUADO, ----------
PODER, firmado por Gregg C Benson----------
En este día ha sido presentado a mi por Servicios Consulares Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que dichos Servicios Consulares

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Urueta

REPUBLICA 2. María Eugen de Urdl NOTARIa Veinticiete de Sant

Blair han manifestado ante mi mediante tal presentación que su mencionado cliente ha manifestado ante ellos que el documento anexo es un documento original auténtico.----------

FIRMADO, y sellado en 31 Amersham Hill Drive antes mencionado, el 23 de Febrero 2007.----------

(HAY FIRMA) STEPHEN FINN NOTARIO PUBLICO (HAY SELLO ADHERIDO).- ----------

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e irlanda del Norte --------

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: STEPHEN DAVID FINN----------

3. ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO PUBLIC----------

4 LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE DICHO NOTARIO PUBLICO ----------

CERTIFICADO

5. EN LONDRES----------

6) EL DÍA FEBRERO 27, 2007 ---------- ----------

7. POR EL SECRETARIO PRINCIPAL DE ESTADO DE SU MAJESTAD PARA ASUNTOS EXTERIORES Y LA COMUNIDAD.-

8 NR.H303068 ----------

9. SELLO/ ESTAMPILLA: == ---------- ----------

10. Firmado O. WILLIAM (HAY FIRMA)----------

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, y debidamente registrado en el Ministerio de Relaciones Exteriores, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Castellano, del documento en Inglés, anexo.----------

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA Traductor e Interprete Oficial Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia (fdo. Fidel Murcia)".- ----------

WK 4682690

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten ------

---

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que todas las informaciones consignadas en el presente instrumento son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Uribe

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682687, WK 4682689, WK 4682690.- ----------

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

DERECHOS LEGALES: $ 38.110.oo

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA $ 12.078.oo

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bta

TEL: 601-7700

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA
27
María Eugenia R3jas
de Urueta
NOTARIa
Notaría Veintisiete de Santafé

redb.

Es fiel y Sexta (6ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 321
de fecha 23 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto1343 de 1970) con destino a
Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 22 MAYO 2007
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá.

REPUBLICA DE COLOMBIA
María Eugenia R8jas
de Urueta
NOTARIa
Notaría Veintisiete de Santafé de Bogotá

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from CHAPPIE, Thomas Allen to PFIZER INC., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HUMPHREY, John Michael to PFIZER INC., dated 01 March 2011 (01.03.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VERHOEST, Patrick Robert to PFIZER INC., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from YANG, Eddie to PFIZER INC., dated 28 February 2011 (28.02.2011)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HELAL, Christopher John to PFIZER INC., dated 28 February 2011 (28.02.2011)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 August 2012 (30.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/114222 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2012/050589

(22) International Filing Date:
9 February 2012 (09.02.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/445,617 23 February 2011 (23.02.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHAPPIE, Thomas Allen** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). **HUMPHREY, John Michael** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). **VERHOEST, Patrick Robert** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). **YANG, Eddie** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). **HELAL, Christopher John** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US).

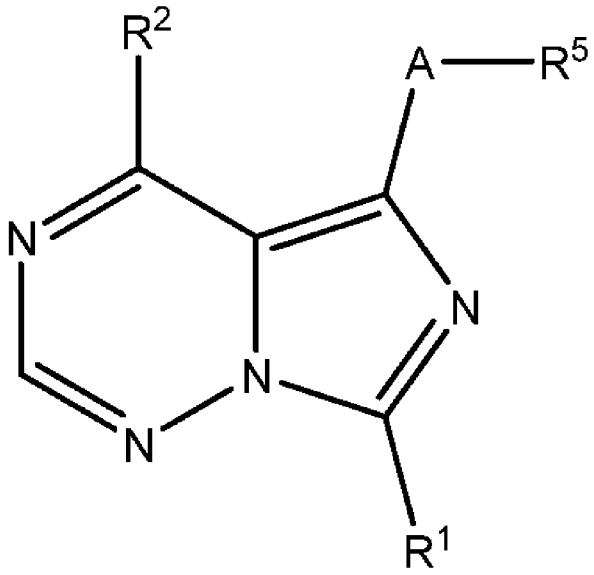
(74) Agent: **KLEIMAN, Gabriel L.**; Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

[Continued on next page]

(54) Title: IMIDAZO[5,1-*f*][1,2,4]TRIAZINES FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds as a method for the treatment of a disease or condition selected from the group consisting of central nervous system disorders, cognitive disorders, schizophrenia, dementia and other disorders in a mammal.

WO 2012/114222 A1

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))*

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

IMIDAZO[5,1-*f*][1,2,4]TRIAZINES FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Field of the Invention

This invention relates to imidazo[5,1-*f*][1,2,4] triazines, which are selective inhibitors of PDE2. The invention further relates to intermediates for preparation of such compounds; pharmaceutical compositions comprising such compounds; and the use of such compounds in methods for treating certain central nervous system (CNS) or other disorders. The invention relates also to methods for treating neurodegenerative or psychiatric disorders, including psychosis, impaired cognition, schizophrenia, depression, dementia and other disorders in a mammal.

Background of the Invention

Phosphodiesterases (PDEs) are a class of intracellular enzymes involved in the hydrolysis of the nucleotides cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) to their respective nucleotide monophosphates. These cyclic nucleotides serve as secondary messengers in several cellular pathways, regulating an array of intracellular processes within neurons of the central nervous system including the activation of cAMP- and cGMP-dependent protein kinases that produce subsequent phosphorylation of proteins involved in regulation of synaptic transmission, synaptic plasticity, neuronal differentiation and survival.

So far, only a single gene for PDE2, PDE2A, has been identified; however, multiple alternatively spliced isoforms of PDE2A, which include PDE2A1, PDE2A2, and PDE2A3, have been reported. PDE2A was identified as a unique family based on primary amino acid sequence and distinct enzymatic activity. The human PDE2A3 sequence was isolated in 1997 (Rosman *et al.*, *Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*, Gene, 191 (1):89-95, 1997).

Inhibition of PDE2A demonstrates enhanced cognitive function across multiple preclinical models of cognitive performance that reflect improvements in recognition memory, social interactions and working memory, which are all deficient in schizophrenia (Boess *et al.*, *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal*

cGMP, synaptic plasticity and memory performance, Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004). PDE2A inhibition also improved cognitive deficits that develop in aging and Alzheimer's disease (Domek-Lopacinska and Strosznajder, *The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthetase activity in brain during aging*, Brain Research, 1216:68-77, 2008). Bayer has published the biochemical and behavioral profile of BAY 60-7550, indicating a role in PDE2 inhibition in cognitive disorders (Brandon *et al.*, *Potential CNS Applications for Phosphodiesterase Enzyme Inhibitors*, Annual Reports in Medicinal Chemistry 42: 4-5, 2007). However, this compound showed significant potency at other PDE isoforms and had high clearance and limited brain penetration and is not believed to be progressing in the clinic.

PDE2 inhibitors have also been demonstrated to show efficacy in preclinical models of anxiety and depression (Masood *et al.*, *Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased cGMP signaling, JPET 331(2):690-699,* 2009; Masood *et al.*, *Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice*, JPET 326(2):369-379, 2008; Reierson *et al.*, *Repeated antidepressant therapy increases cyclic GMP signaling in rat hippocampus*, Neurosci. Lett., 466(3):149-53, 2009).

PDE2A protein expressed in the dorsal horn of the spinal cord and dorsal root ganglia enables PDE2A to modulate cyclic nucleotide levels in these regions during processing of neuropathic and inflammatory pain (Schmidtko *et al.*, *cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I*, The Journal of Neuroscience, 28(34):8568-8576, 2008).

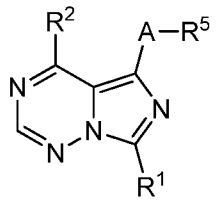
In the periphery, the expression of PDE2A in endothelial cells has been demonstrated to play a critical role in regulation of endothelial barrier function. The expression levels of PDE2A in endothelial cells are increased in response to inflammatory cytokines such as TNF-alpha under conditions of sepsis and acute respiratory distress syndrome, and contribute to disruption of endothelial barrier function. Inhibition of PDE2A has been demonstrated to reverse permeability deficits in

sepsis and enhance survival rates in animal models of sepsis and endotoxicosis (Seybold *et al.*, *Tumor necrosis factor-{alpha}-dependent expression of phosphodiesterase 2: role in endothelial hyperpermeability*, Blood, 105:3569-3576, 2005; Kayhan *et al.*, *The adenosine deaminase inhibitor erythro-9-[2-hydroxyl-3-nonyl]-adenine decreases intestinal permeability and protects against experimental sepsis: a prospective, randomized laboratory investigation*, Critical Care, 12(5):R125, 2008).

Certain imidazotriazines have been published as kinase inhibitors such as: International Patent Publication WO2011005909 entitled "Process for the preparation of substituted imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine derivatives;" United States Patent Publication: US20090286768 entitled "Substituted imidazopyrazines and imidazotriazines as ACK1 inhibitors and their preparation;" International Patent Publication WO200911748 entitled "Preparation of mTOR inhibitor salt forms;" International Patent Publication: WO2009008992 entitled "Preparation of imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine for use in combination therapy of cancers and cancer metastasis;" United States Patent Publication US20080139582 entitled "Preparation of substituted pyrazolopyrimidinamines as inhibitors of Bruton's tyrosine kinase;" International Patent Publication: WO2007106503 entitled: Imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine in combined treatment with an EGFR kinase inhibitor and an agent that sensitizes tumor cells to the effects of EGFR kinase inhibitors;" International Patent Publication WO2007087395 enitled "Preparation of ethynyl- or vinyl- imidazopyrazines and imidazotriazines as mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors for the treatment of cancer and other diseases;" United States Patent Publication US20070112005 entitled "Preparation of substituted imidazopyrazines and related compounds as mTOR inhibitors;" United States Patent Publication US20060019957 entitled "Preparation of imidazotriazines as protein kinase inhibitors;" and International Patent Publication WO2005097800 entitled "Preparation of 6,6-bicyclic ring substituted heterobicyclic protein kinase inhibitors"

Summary of the Invention

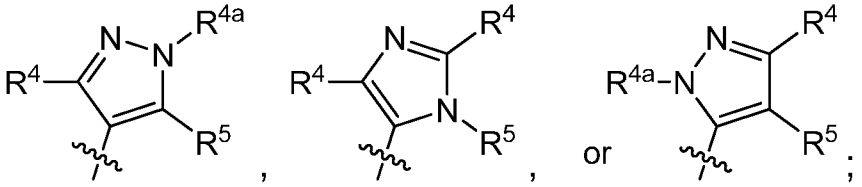
The present invention is directed to novel compounds of the Formula



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

"-A-R^5" is:



A1R^5 , **A2R^5** or **A3R^5** ;

R^1 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_{15})cycloalkyl, -(C_1-C_6)alkyl-OH, -(C_1-C_6)alkyl-CN, -SF_5, -CF_3, -CHF_2, or -CH_2F;

R^2 is -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, -OR^8, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl; wherein said (C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups; and wherein said -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl moieties may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo, and -CF_3;

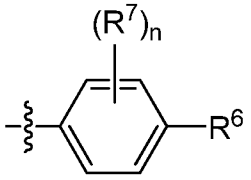
Each R^3 is independently selected from the group consisting of -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -(C_2-C_6)alkenyl-R^9, -(C_2-C_6)alkynyl-R^9, and -(C_3-C_{15})cycloalkyl-R^9; or when R^2 is -$N(R^3)_2$ both of said R^3 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing one or two oxo groups (O=) and optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-(C_1-C_6)alkyl, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$, -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8,

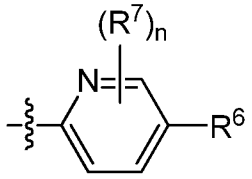
-O-(C=O)-N(R^8)$_2$, -NH-(C=O)-N(R^8)$_2$, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-R^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-OR^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-N(R^8)$_2$, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic and (C_1-C_{14})heteroaryl; wherein said (C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups;

Each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, or (C_3-C_{15})cycloalkyl;

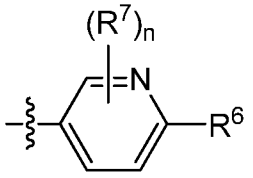
R^{4a} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_4)alkenyl, (C_3-C_4)alkynyl, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, or (C_3-C_{15})cycloalkyl;

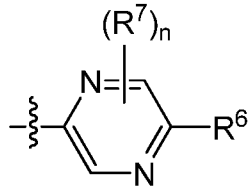
R^5 is:



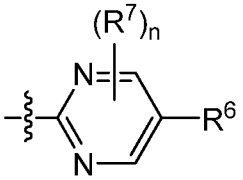
R^{5a}, 

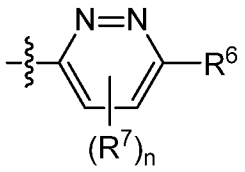
R^{5b},



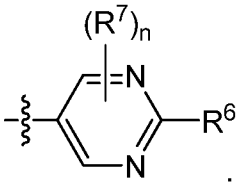
R^{5c}, 

R^{5d},



R^{5e}, 

R^{5f},

or 

R^{5g}.

where n is 0, 1, 2, 3, or 4;

Each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2$-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $-SF_5$, -CN, $-(C_1$-$C_6)$alkyl-CN, $-NO_2$, $-(C=O)$-R^8, $-(C=O)$-OR^8, $-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, -NH-$(C=O)$-R^8, -NH-$(C=O)$-OR^8, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$](C=O)$-R^8, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$](C=O)$-OR^8, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, $(C_6$-$C_{10})$aryl, and $(C_1$-$C_{14})$heteroaryl; wherein said $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, and $(C_1$-$C_{14})$heteroaryl may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups;

Each R^7 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_4)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O-(C_1$-$C_6)$alkyl and $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl;

Each R^8 wherever it occurs is independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $-CF_3$, and $-CHF_2$; and

Each R^9 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2$-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -CN, $-(C_1$-$C_6)$alkyl-CN, $-NO_2$, $-(C=O)$-R^8, $-(C=O)$-OR^8, $-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$]_2$, -NH-$(C=O)$-R^8, -NH-$(C=O)$-OR^8, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$](C=O)$-R^8, $-N[(C_1$-$C_6)$alkyl$](C=O)$-OR^8, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, $(C_6$-$C_{10})$aryl, and $(C_1$-$C_{14})$heteroaryl; wherein said $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, and may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups; and wherein each of said $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, $(C_6$-$C_{10})$aryl, and $(C_1$-$C_{14})$heteroaryl moieties may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo, and $-CF_3$.

As used herein, the term "alkyl" is defined to include saturated aliphatic hydrocarbons including straight chains and branched chains. Preferably, the alkyl group has 1 to 6 carbon atoms. For example, as used herein, the term "$(C_1$-$C_6)$alkyl," as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., $(C_1$-$C_6)$alkoxy), refers to

linear or branched radicals of 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl), optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

Whenever a numerical range is used in this application, for example when 1 to 6 is used in the definition of “alkyl”, it means that the alkyl group may contain 1 carbon atom, 2 carbon atoms, 3 carbon atoms, etc. up to and including 6 carbon atoms.

As used herein, the term "alkenyl" is defined to include aliphatic hydrocarbons having at least one carbon-carbon double bond, including straight chains and branched chains having at least one carbon-carbon double bond. Preferably, the alkenyl group has 2 to 6 carbon atoms. More preferably, the alkenyl group has 2 to 4 carbon atoms. For example, as used herein, the term "(C_2-C_6)alkenyl" means straight or branched chain unsaturated radicals of 2 to 6 carbon atoms, including, but not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like, optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents. When the compounds of Formula I contain an alkenyl group, the alkenyl group may exist as the pure E (entgegen) form, the pure Z (zusammen) form, or any mixture thereof.

As used herein, the term "alkynyl" is defined to include aliphatic hydrocarbons having at least one carbon-carbon triple bond, including straight chains and branched chains having at least one carbon-carbon triple bond. Preferably, the alkynyl group has has 2 to 6 carbon atoms. For example, as used herein, the term "(C_2-C_6)alkynyl” is used herein to mean straight or branched hydrocarbon chain alkynyl radicals as defined above, having 2 to 6 carbon atoms and one triple bond, optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

As used herein, the term "cycloalkyl” is defined to include saturated or unsaturated (non-aromatic) monocyclic or bicyclic hydrocarbon rings (e.g., monocyclics such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, or cyclononyl or bicyclics including bridged or fused systems such as bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl or bicyclo[5.2.0]nonanyl, etc.), optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents. The cycloalkyl group has 3 to 15 carbon atoms. In one embodiment the cycloalkyl may optionally contain one, two or more non-cumulative non-

aromatic double or triple bonds and one to three oxo groups. Preferably, the bicycloalkyl group has 6 to 15 carbon atoms. The bicycloalkyl is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents. In one embodiment the bicycloalkyl may optionally contain one, two or more non-cumulative non-aromatic double or triple bonds

As used herein, the term "aryl" is defined to include all-carbon monocyclic or fused-ring polycyclic groups having a conjugated pi-electron system. The aryl group has 6, 8, or 10 carbon atoms in the ring(s). More commonly, the aryl group has 6 or 10 carbon atoms in the ring(s). Most commonly, the aryl group has 6 carbon atoms in the ring. For example, as used herein, the term "(C_6-C_{10})aryl" means aromatic radicals containing from 6 to 10 carbon atoms such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl and the like. The aryl group is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

As used herein, the term "heteroaryl" is defined to include monocyclic or fused-ring polycyclic aromatic heterocyclic groups with one or more heteroatoms selected from O, S and N in at least one ring. The heteroaryl group has 5 to 14 ring atoms, including 1 to 13 carbon atoms, and 1 to 5 heteroatoms selected from O, S, and N. Preferably, the heteroaryl group has 5 to 10 ring atoms including one to four heteroatoms. The heteroaryl group also contains one to three oxo groups. More preferably, the heteroaryl group has 5 to 8 ring atoms including one, two or three heteroatoms. Monocyclic heteroaryls of particular interest include those with 5 ring atoms including one to three heteroatoms or those with 6 ring atoms including one or two nitrogen heteroatoms. Fused bicyclic heteroaryls of particular interest include two fused 5 and/or 6 membered monocyclic rings including one to four heteroatoms.

Suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, pyridone, pyrimidone, pyrazinone, pyrimidinone, and the like. The heteroaryl group is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

As used herein, the term “heterocyclic” is defined to include a monocyclic, bridged polycyclic or fused polycyclic, saturated or unsaturated, non-aromatic 3 to 14 membered ring system, 1 to 13 carbon atoms and including 1 to 5 heteroatoms selected from O, S and N. The heterocyclic group also includes one to three oxo groups. Examples of such heterocycloalkyl rings include azetidinyl, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzoxazinyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanone, 3-azabicyclo[3.1.0]hexane, 3-azabicyclo[4.1.0]heptane and the like. Further examples of said heterocycloalkyl rings include tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, oxazolidinone, and the like. The heterocycloalkyl ring is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents. Preferred heterocyclics include 5 and 6 membered monocyclic rings or 9 and 10 membered fused bicyclic rings.

As used herein, the term "halo" or "halogen" group is defined to include fluorine, chlorine, bromine or iodine.

As noted above, the compounds of Formula I may exist in the form of pharmaceutically acceptable salts such as, e.g., acid addition salts and base addition salts of the compounds of Formula I. The phrase “pharmaceutically acceptable salt(s)”, as used herein, unless otherwise indicated, includes acid addition or base salts which may be present in the compounds of Formula I.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate,

bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Methods for making pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I are known to one of skill in the art.

As used herein the terms “Formula I” and “Formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof” are defined to include all forms of the compound of Formula I, including hydrates, solvates, isomers, crystalline and non-crystalline forms, isomorphs, polymorphs, metabolites, and prodrugs thereof.

Compounds of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof, may exist in unsolvated and solvated forms. When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

The compounds of Formula I may exist as clathrates or other complexes. Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host

inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the Formula I containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionized, partially ionized, or non-ionized. For a review of such complexes, see J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1269-1288.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of Formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. The metabolites of Formula I include compounds wherein R^1 is hydroxy-alkyl.

The compounds of Formula I may have asymmetric carbon atoms. The carbon-carbon bonds of the compounds of Formula I may be depicted herein using a solid line (——), a solid wedge (), or a dotted wedge (). The use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers (e.g. specific enantiomers, racemic mixtures, etc.) at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of Formula I may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. For example, unless stated otherwise, it is intended that the compounds of Formula I can exist as enantiomers and diastereomers or as racemates and mixtures thereof. The use of a solid line to depict bonds to one or more asymmetric carbon atoms in a compound of Formula I and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds to other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

Stereoisomers of Formula I include cis and trans isomers, optical isomers such as R and S enantiomers, diastereomers, geometric isomers, rotational isomers, conformational isomers, and tautomers of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism; and mixtures thereof (such as racemates and diastereomeric pairs). Also included are acid addition or base addition

salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

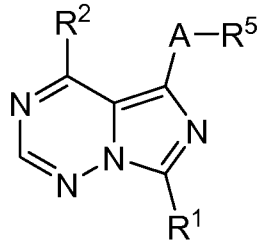
When any racemate crystallizes, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

The compounds of the Formula I may exhibit the phenomena of tautomerism and structural isomerism. For example, the compounds of Formula I may exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the scope of compounds of Formula I. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the compounds of Formula I.

The present invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those recited in Formula I above, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that may be incorporated into compounds of Formula I include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as, but not limited to, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl. Certain isotopically-labeled compounds of Formula I, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically-labeled compounds of Formula I may generally be prepared by carrying out the

procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting an isotopically-labeled reagent for a non-isotopically-labeled reagent.

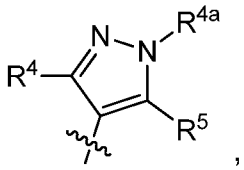
A specific embodiment of the present invention relates to compounds of the Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

"-A-R^5" is:



A1R^5

R^1 is -(C_1-C_6)alkyl (more specifically methyl or ethyl; even more specifically methyl);

R^2 is -NHR^3, or -$N(R^3)_2$;

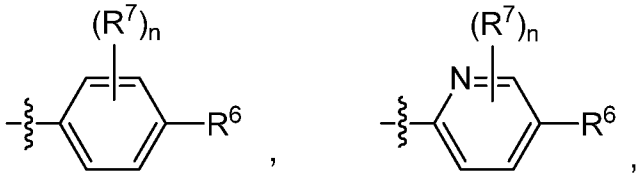
Each R^3 is independently selected from the group consisting of -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -(C_2-C_6)alkenyl-R^9, -(C_2-C_6)alkynyl-R^9, and -(C_3-C_{15})cycloalkyl-R^9 (more specifically -(C_1-C_6)alkyl-R^9 and even more specifically methyl); or when R^2 is -$N(R^3)_2$ both of said R^3 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-(C_1-C_6)alkyl, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$ -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-R^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-OR^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-$N(R^8)_2$, (C_3-C_{15})cycloalkyl,

(C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, and (C_1-C_{14})heteroaryl; (more specifically one or two substituents wherein said substituent(s) is hydrogen, fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-(C_1-C_6)alkyl, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_1-C_6)alkyl, or -NH-(C=O)-OR^8; even more specifically wherein said substituent(s) is hydrogen, fluoro, methoxy, or methylcarbamate);

R^4 is hydrogen;

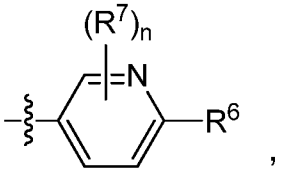
R^{4a} is (C_1-C_6)alkyl (more specifically methyl or ethyl; even more specifically methyl);

R^5 is:



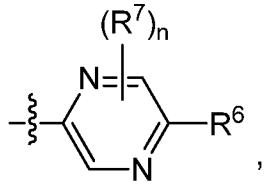
R^{5a}

R^{5b}



R^{5c}

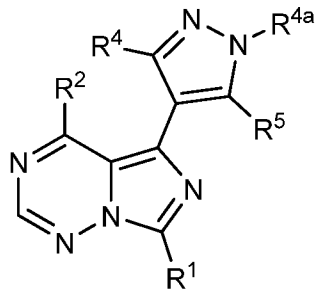
or



R^{5d}

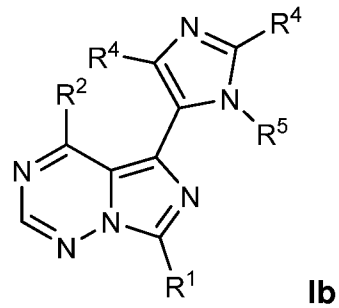
where n is 0, 1, 2, 3, or 4 (more specifically wherein n is 0, 1 or 2)(more specifically wherein R^7 is hydrogen, chloro, fluoro, methyl, methoxy, or cyano; and even more specifically wherein R^6 is chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, -CF_3, -CF_2CH_3, -OCF_3, -$OCHF_2$, NO_2, -(C=O)-CH_3, (C_3-C_{15})cycloalkyl, or isopropyl;

A specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ia**, wherein Formula **I** contains the group A1R^5:



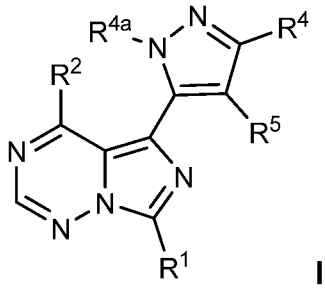
Ia

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(1*H*-imidazol-5-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ib**, wherein Formula **I** contains the group $A2R^5$.



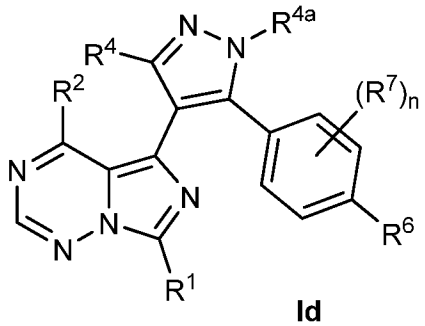
Ib

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ic,** wherein Formula **I** contains the group $A3R^5$.



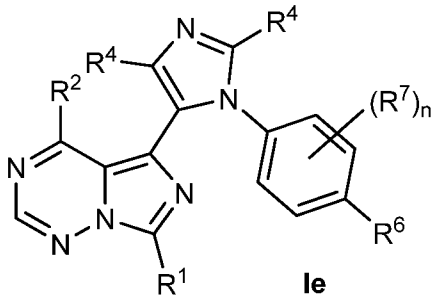
Ic

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Id**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted phenyl.



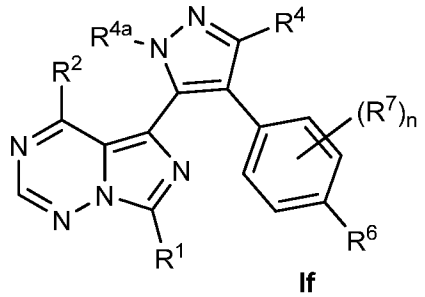
Id

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(1-phenyl-1*H*-imidazol-5-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ie**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted phenyl.



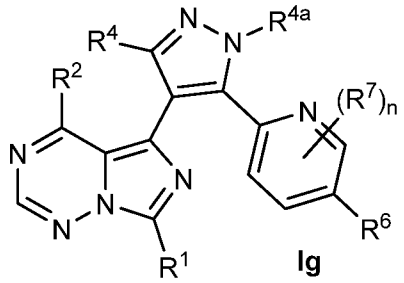
Ie

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-(4-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **If**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted phenyl.



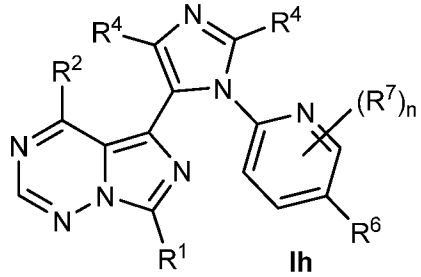
If

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ig**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-2-yl.



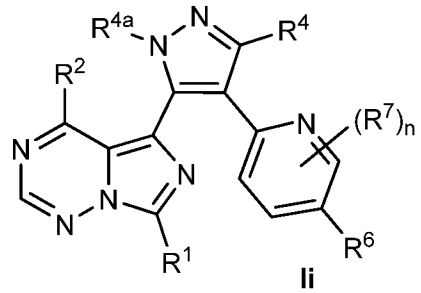
Ig

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyridin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ih**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-2-yl.



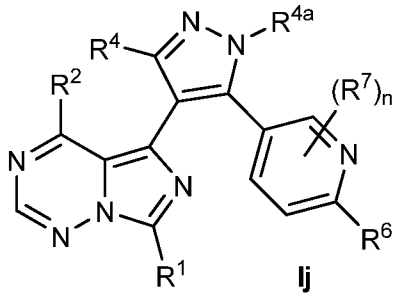
Ih

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ii**, respectively, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-2-yl.



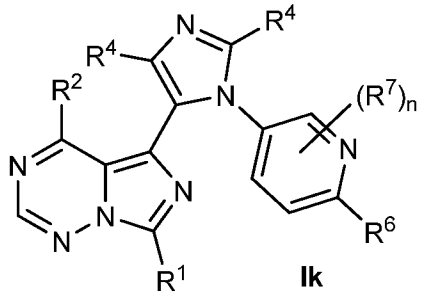
Ii

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ij**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-3-yl.



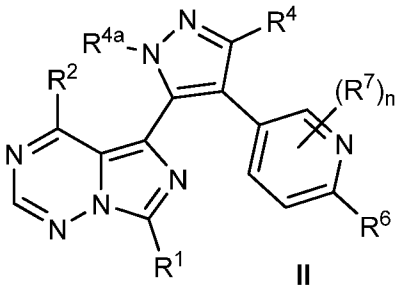
Ij

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ik**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-3-yl.



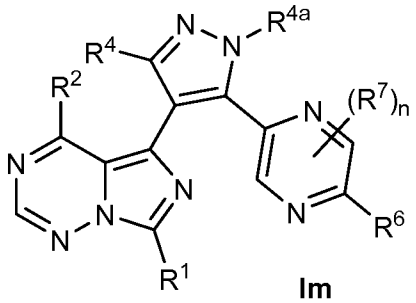
Ik

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Il**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridin-3-yl.



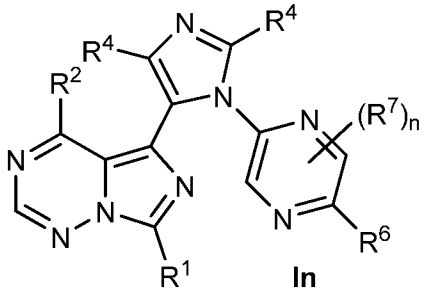
Il

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Im**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrazin-2-yl.



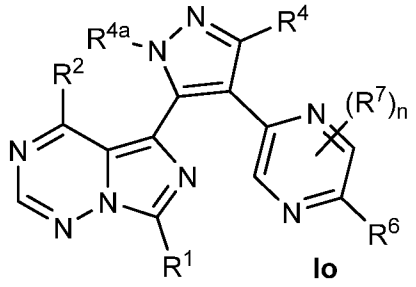
Im

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyrazin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **In**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrazin-2-yl.



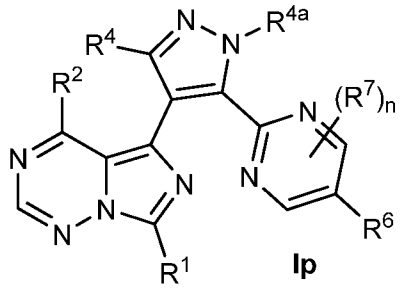
In

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Io**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrazin-2-yl.



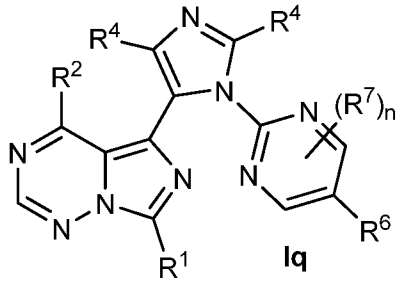
Io

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ip**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-2-yl.



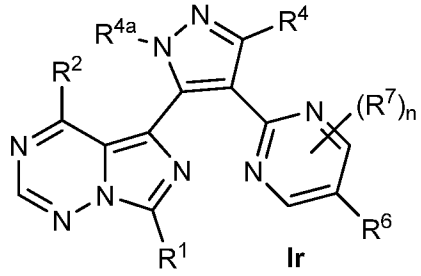
Ip

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Iq**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-2-yl.



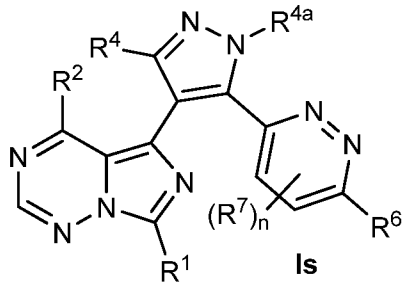
Iq

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ir**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-2-yl.



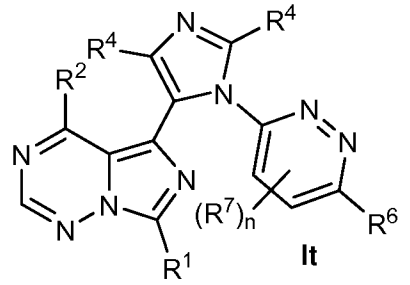
Ir

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyridazin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Is**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridazin-3-yl.



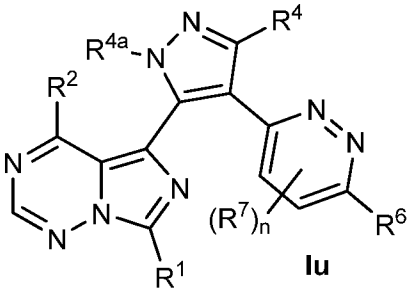
Is

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyridazin-3-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **It**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridazin-3-yl.



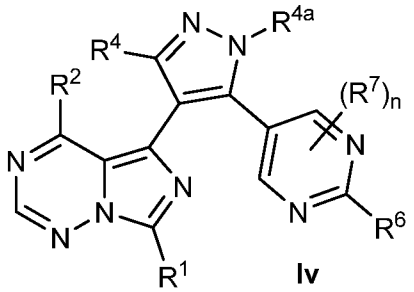
It

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyridazin-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Iu**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyridazin-3-yl.



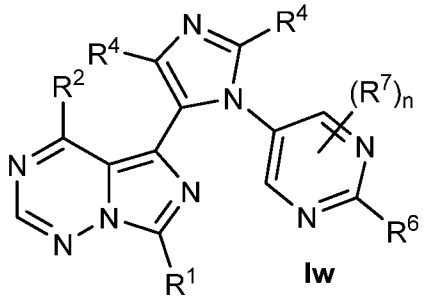
Iu

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[5-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Iv**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-5-yl.



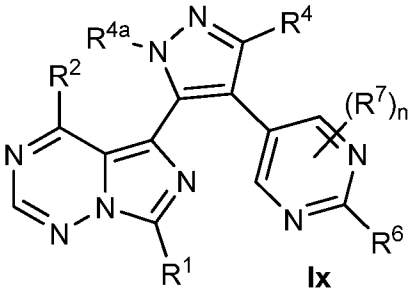
Iv

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[1-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-imidazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds **Iw,** wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-5-yl.



Iw

Another specific embodiment of the present invention relates to the so called 5-[4-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine compounds of Formula **Ix**, wherein R^5 is depicted as optionally substituted pyrimidin-5-yl.



Ix

Another embodiment of particular interest relates to compounds of Formula **I** (and Formulae **Ia**-**Ix**) wherein R^2 is -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -NHR^3, –$N(R^3)_2$, -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, or -OR^8. Specific R^2 groups of particular interest include -NHR^3 (particularly wherein R^3 is methyl, ethyl or propyl), and –$N(R^3)_2$ (particularly wherein the two R^3 groups are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an optionally substituted azetidinyl group, particularly when optionally substituted the substituents are selected from hydrogen, fluoro, difluoro or methoxy). Other more specific R^2 include

-(C_1-C_6)alkyl-R^9 and -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, particularly wherein R^9 is hydrogen, fluoro, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, or -CF_2-(C_1-C_6)alkyl, Separately, the invention also includes those compounds wherein R^2 is -OR^8, particularly wherein R^8 is hydrogen, -CF_3, -CHF_2, methyl or ethyl.

Another embodiment of particular interest relates to compounds of Formula **I** (and Formulae **Ia**-**Ix**) wherein R^2 is (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl; wherein said (C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one or two double or triple bonds and one to three oxo (O=) groups; more specifically wherein the (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl contain one or two nitrogen atoms.

Another embodiment of particular interest relates to compounds of Formula **I** (and Formulae **Ia**-**Ix**) wherein R^6 is halo, -CF_3, -CHF_2, or -CH_2F; more specifically wherein R^6 is halo. Alternatively compounds of specific interest include the fluoromethyl substituents -CF_3, -CHF_2, or -CH_2F.

Another embodiment of particular interest relates to compounds of Formula **I** (and Formulae **Ia**-**Ix**) wherein R^6 is -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O(C=O)-N(R^8)$_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-N(R^8)$_2$, -N((C_1-C_6)alkyl)-(C=O)-R^8, or -N((C_1-C_6)alkyl)-(C=O)-OR^8; more specifically wherein R^6 is -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, or -O(C=O)-N(R^8)$_2$. Separately, the present invention contemplate the so called amino compounds NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-N(R^8)$_2$, -N((C_1-C_6)alkyl)-(C=O)-R^8, or -N((C_1-C_6)alkyl)-(C=O)-OR^8. Separately, the present invention contemplate the so called thio compounds -SR^8, -S(O)R^8, or -$S(O)_2R^8$.

Another embodiment of particular interest relates to compounds of Formula **I** (and Formulae **Ia**-**Ix**) wherein R^6 is (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, or (C_1-C_{14})heteroaryl; more specifically wherein R^6 is (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl or (C_2-C_6)alkynyl. Separately, the present invention contemplate the ring compounds (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_1-C_{14})heterocyclic, (C_6-C_{10})aryl, or (C_1-C_{14})heteroaryl.

Another embodiment of interest relates to compounds of Formula I (and Formulae Ia-Ix) wherein at least one substituent includes a SF_5 moiety.

Each of the foregoing embodiments is intended to be interpreted as a single embodiment as well as an embodiment taken in combination with each of the previous aforesaid embodiments (e.g. each R^6 embodiment is taken together with R^2 and with Formulae Ia-Ix).

In another embodiment, the invention also relates to the compounds described as Examples 1-86 in the Examples section of the subject application, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment the invention relates to a compound of Formula I wherein said compound is:

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

7-methyl-*N*-(d_3)methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-azetidin-1-yl-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-azetidin-1-yl-5-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine; or

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine; or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment the invention relates to compounds of Formula **I** yet to be prepared selected from the group

5-(5-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-5-(3-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-5-(3-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

N,7-dimethyl-5-(1-methyl-5-(3-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

5-(5-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

5-(5-(5-bromo-3-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(5-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

N,7-dimethyl-5-(1-methyl-5-(3-methyl-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

5-(5-(5-bromo-3-chloropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

5-(5-(5-bromo-3-methylpyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

5-(1,3-dimethyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-N,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(1,3-dimethyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[1,5-f][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(1,3-dimethyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[1,5-f][1,2,4]triazine;

3-(1-methyl-4-(7-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)aniline;

5-(5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methyl-4-phenylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

7-cyclopropyl-5-(5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl acetate;

4-(4-(4-methoxy-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)benzonitrile;

7-methyl-5-(1-methyl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl hydrogen carbonate;

methyl 4-(1-methyl-4-(7-methyl-4-(2-methylcyclopentyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl)benzoate;

4-(4-(4-(cyclopenta-1,3-dien-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-methylaniline;

5-(5-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methyl-4-(pyrrolidin-3-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

5-(5-(4-methoxy-3-methylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

2-methyl-4-(2-methyl-5-(4-(pyrrolidin-1-yl)-7-(trifluoromethyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)phenyl acetate;

4-(5-(4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)benzonitrile;

4-(azetidin-1-yl)-5-(4-(5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

1-(5-(5-(4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)ethanone;

4-(azetidin-1-yl)-5-(4-(5-ethylpyrazin-2-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(4-(5-chloropyrimidin-2-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(4-(5,6-dimethylpyridazin-3-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(4-(2,4-bis(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-(1-(4-fluoro-2-methylpyrimidin-5-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

or the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also relates to compositions comprising a compound of Formula I or an acceptable salt thereof (e.g., pharmaceutical compositions). Accordingly, in one embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I, optionally including a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, at least one additional medicinal or pharmaceutical agent. In one

embodiment, the additional medicinal or pharmaceutical agent is an anti-schizophrenia agent as described below.

The pharmaceutically acceptable carrier may comprise any conventional pharmaceutical carrier or excipient. Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents (such as hydrates and solvates). The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid, may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Non-limiting examples of materials, therefore, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration the active compound therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulation, solution or suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms may be suitably buffered, if desired.

The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. One of ordinary skill in the art would appreciate that the composition may be formulated in sub-therapeutic dosage such that multiple doses are envisioned.

In one preferred embodiment the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and optionally including a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of the invention includes a method for the treating of schizophrenia or psychosis in a mammal, preferably a human, comprising administering to said mammal (preferably a human) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for treating a PDE2 mediated disorder, comprising administering to a mammal (preferably a human) in need thereof an amount of a compound of Formula I effective in inhibiting PDE2; more preferably, administering an amount of a compound of Formula I effective in selectively inhibiting PDE2.

Another embodiment of the invention provides a method for treating *neurological disorders* (such as migraine; epilepsy; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; brain injury; stroke; cerebrovascular diseases (including cerebral arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage, and brain hypoxia-ischemia); cognitive disorders (including amnesia, senile dementia, HIV associated dementia, Alzheimer's associated dementia, Huntington's associated dementia, Lewy body dementia, vascular dementia, drug related dementia, delirium, and mild cognitive impairment); mental deficiency (including Down syndrome and fragile X syndrome); sleep disorders (including hypersomnia, circadian rhythm sleep disorder, insomnia, parasomnia, and sleep deprivation) and *psychiatric disorders* (such as anxiety (including acute stress disorder, generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder); factitious disorder (including acute hallucinatory mania); impulse control disorders (including compulsive gambling and intermittent explosive disorder); mood disorders (including bipolar I disorder, bipolar II disorder, mania, mixed affective state, major depression, chronic depression, seasonal depression, psychotic depression, and postpartum depression); psychomotor disorders; psychotic disorders (including schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform, and delusional disorder);

drug dependence (including narcotic dependence, alcoholism, amphetamine dependence, cocaine addiction, nicotine dependence, and drug withdrawal syndrome); eating disorders (including anorexia, bulimia, binge eating disorder, hyperphagia, and pagophagia); and pediatric psychiatric disorders (including attention deficit disorder, attention deficit/hyperactive disorder, conduct disorder, and autism) in a mammal, preferably a human, comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the invention includes a method for the treatment of schizophrenia.

Another embodiment of the invention includes a method for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia.

The term "therapeutically effective amount" as used herein refers to that amount of the compound being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. In reference to the treatment of schizophrenia, a therapeutically effective amount refers to that amount which has the effect of relieving to some extent (or, preferably, eliminating) one or more symptoms associated with schizophrenia.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above. The term “treating” also includes adjuvant and neo-adjuvant treatment of a subject.

Administration of the compounds of Formula I may be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intranasal routes, inhaled routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

In one embodiment of the present invention, the compounds of Formula I may be preferably effected by oral routes.

Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum desired response. For example, a single bolus may be administered, several divided doses may be administered over time or the dose may be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form, as used herein, refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active compound calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier. The specification for the dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the chemotherapeutic agent and the particular therapeutic or prophylactic effect to be achieved, and (b) the limitations inherent in the art of compounding such an active compound for the treatment of sensitivity in individuals. In one embodiment of the present invention, the compounds of Formula I may preferably be used to treat humans.

It is to be noted that dosage values may vary with the type and severity of the condition to be alleviated, and may include single or multiple doses. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that dosage ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. For example, doses may be adjusted based on pharmacokinetic or pharmacodynamic parameters, which may include clinical effects such as toxic effects and/or laboratory values. Thus, the present invention encompasses intra-patient dose-escalation as determined by the skilled artisan. Determining appropriate dosages and regimens for administration of the chemotherapeutic agent is well-known in the relevant art and would be understood to be encompassed by the skilled artisan once provided the teachings disclosed herein.

The amount of the compound of Formula I administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration, the disposition of the compound and the discretion of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.01 to about 50 mg per kg body weight per day, preferably about 0.01 to about 5 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.7 mg to about 3500 mg/day, preferably about 5 mg to about 2000 mg/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

As used herein, the term "combination therapy" refers to the administration of a compound of Formula I together with an at least one additional pharmaceutical or medicinal agent (e.g., an anti-schizophrenia agent), either sequentially or simultaneously.

As noted above, the compounds of Formula I may be used in combination with one or more additional anti-schizophrenia agents which are described below. When a combination therapy is used, the one or more additional anti-schizophrenia agents may be administered sequentially or simultaneously with the compound of the invention. In one embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to a mammal (e.g., a human) prior to administration of the compound of the invention. In another embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to the mammal after administration of the compound of the invention. In another embodiment, the additional anti-schizophrenia agent is administered to the mammal (e.g., a human) simultaneously with the administration of the compound of the invention.

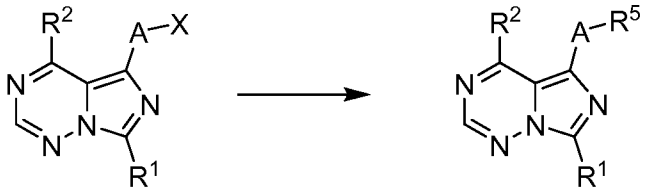
The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of schizophrenia in a mammal, including a human, which comprises an amount of a compound of Formula I, as defined above (including hydrates, solvates and polymorphs of said compound or pharmaceutically acceptable salts thereof), in combination with one or more (preferably one to three) anti-schizophrenia agents such as ziprasidone,

risperdone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, asenapine, blonanserin, or lloperidone, wherein the amounts of the active agent and the combination when taken as a whole are therapeutically effective for treating schizophrenia.

Detailed Description of the Invention

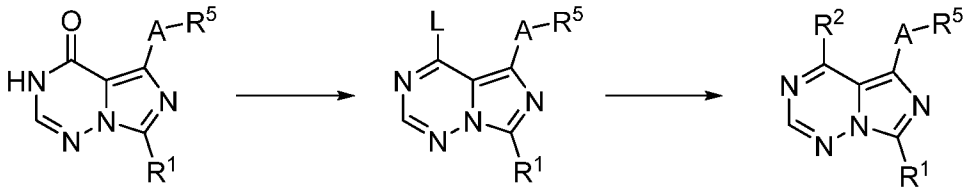
Compounds of the Formula **I** may be prepared according to the following reaction schemes and accompanying discussion. Unless otherwise indicated, R^1 through R^8, A, and n, and structural Formula **I** are as defined above in the reaction schemes and discussion that follow. In general the compounds of this invention can be made by processes which include processes analogous to those known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of this invention are provided as further features of the invention and are illustrated by the following reaction schemes. Other processes may be described in the experimental section.

Scheme 1



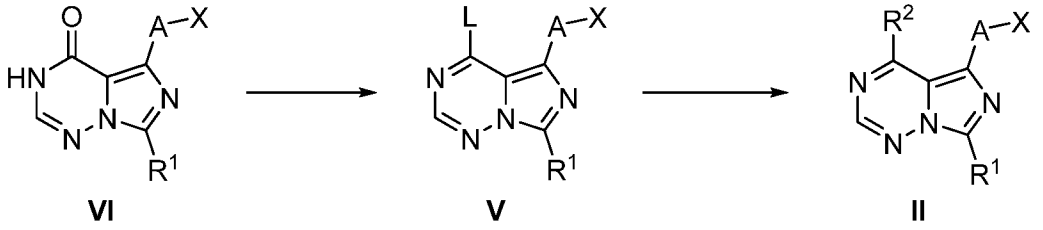
II **I**

Scheme 2

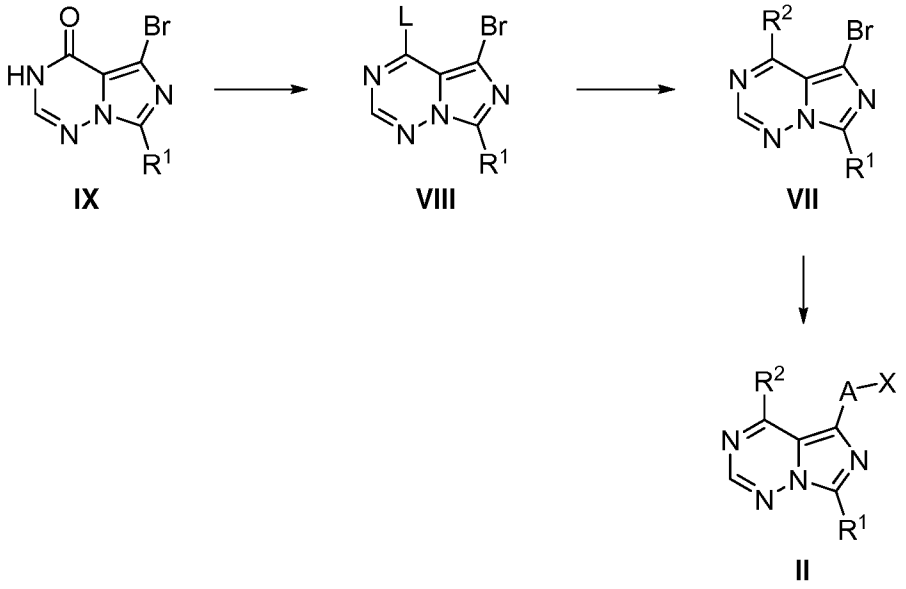


IV **III** **I**

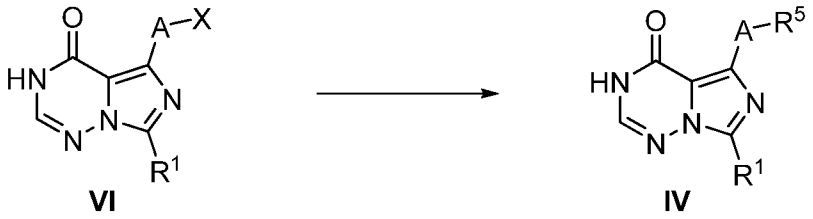
Scheme 3



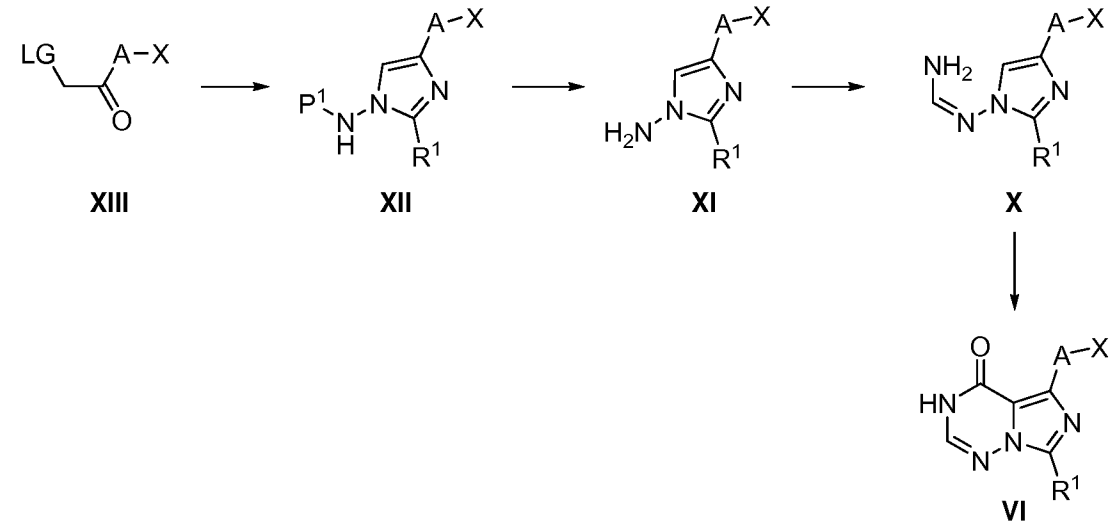
Scheme 4



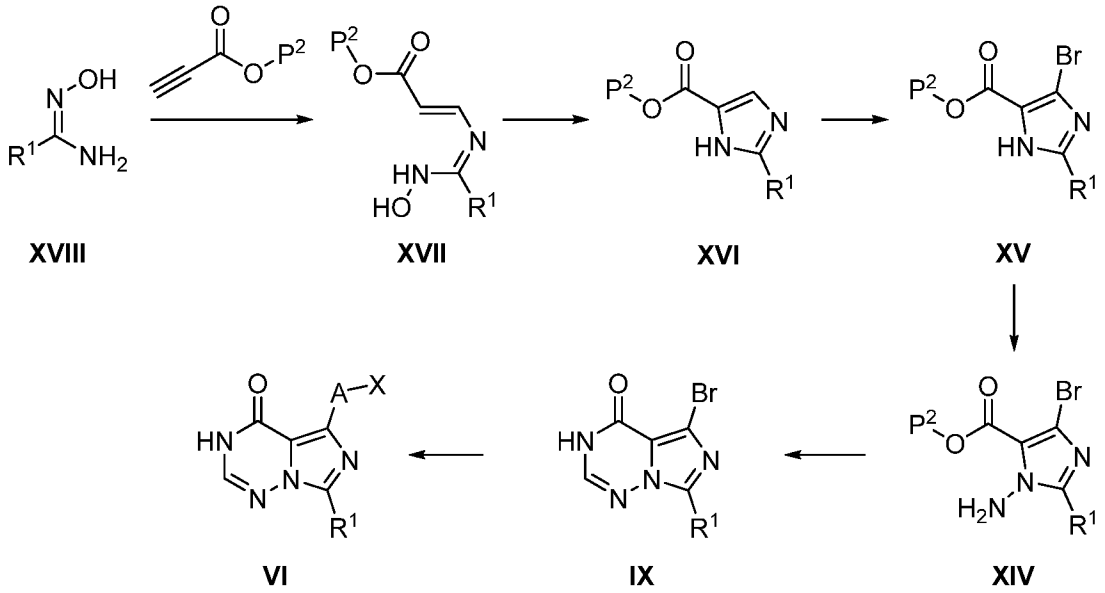
Scheme 5



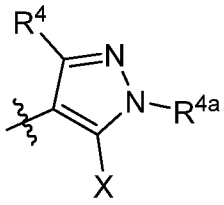
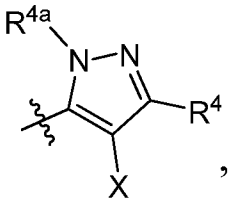
Scheme 6



Scheme 7

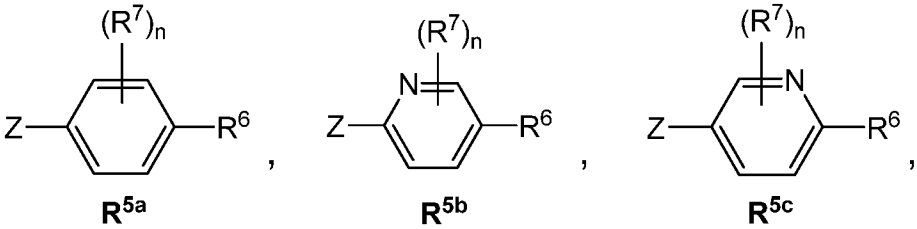


Scheme 1 refers to the preparation of compounds of Formula **I**. Referring to Scheme 1, compounds of Formula **I** wherein R^5 is bonded to a carbon atom in group A are prepared from compounds of Formula **II** wherein "A-X" is

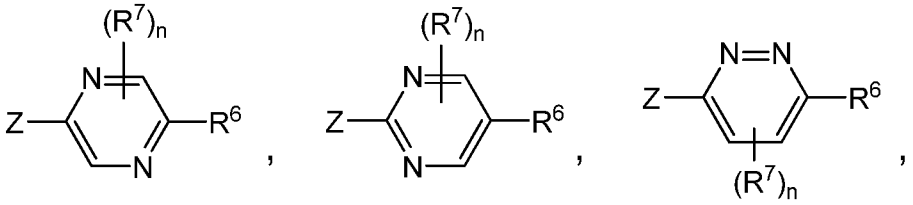



AX1 **AX3**

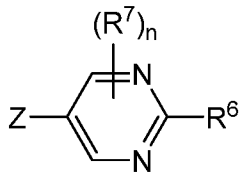
and X is H, Cl, Br, I, or triflate, by palladium-catalyzed coupling reaction with a reagent of Formula $\mathbf{R^{5a}}$ – $\mathbf{R^{5g}}$:



$\mathbf{R^{5a}}$ $\mathbf{R^{5b}}$ $\mathbf{R^{5c}}$



$\mathbf{R^{5d}}$ $\mathbf{R^{5e}}$ $\mathbf{R^{5f}}$

or 

$\mathbf{R^{5g}}$

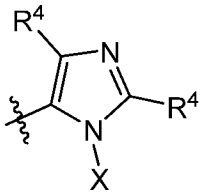
Depending on the type of reaction employed, Z may represent Br, $B(OH)_2$ or $B(OR)_2$, or a trialkyltin moiety. For example, when X is halogen or triflate and the R^5 reagent is a boronic acid or boronic ester, a Suzuki reaction may be used [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*, 147-168; N. Miyaura and A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995,** *95*, 2457-2483; A. F. Littke *et al., J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028]. More specifically, the heteroaromatic iodide, bromide or triflate of Formula **II** is combined with 1 to 3 equivalents of aryl or heteroaryl boronic acid or boronic ester and a suitable base, such as 2 to 5 equivalents of sodium carbonate, in a suitable organic solvent such as ethanol. A palladium catalyst is added, such as 0.01 equivalents of

tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), and the reaction mixture is heated to temperatures ranging from 60 to 100°C for 1 to 24 hours. In some cases, it may be advantageous to employ 1 to 2 equivalents of copper(I) chloride and 1 to 2 equivalents of potassium bromide in the Suzuki reaction, in 1,2-dimethoxyethane as solvent. Alternatively, the coupling reaction may be carried out by reaction of Formula **II,** wherein X is H and Z is Br, with 1 to 3 equivalents of the (R^5)-Br reagent, in the presence of 0.01 to 0.5 equivalents of allylpalladium chloride dimer and a suitable base, such as 2 to 4 equivalents of potassium carbonate, in a suitable organic solvent such as 1,4-dioxane. The reaction may be carried out at temperatures ranging from 100 to 160 ºC for 24 to 72 hours. When X is halogen or triflate and Z is trialkyltin, a Stille coupling may be employed [V. Farina *et al., Organic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]. More specifically, a compound of Formula **II** wherein X is bromide, iodide or triflate may be combined with 1.5 to 3 equivalents of the R^5 stannane in the presence of a palladium catalyst, such as 0.05 equivalents of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), in a suitable organic solvent such as toluene, and the reaction may be heated to temperatures ranging from 100 to 130 ºC for 12 to 36 hours. When X is Br, I or triflate and Z is Br or I, a Negishi coupling may be used [E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-9648]. More specifically, a compound of Formula **II** wherein X is bromide, iodide or triflate may be transmetallated by treatment with 1 to 1.1 equivalents of an alkyllithium reagent followed by a solution of 1.2 to 1.4 equivalents of zinc chloride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran at a temperature ranging from -80 to -65 ºC. After warming to a temperature between 10 and 30 ºC, the reaction may be treated with the R^5-Z reagent, and heated at 50 to 70 ºC with addition of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). The reaction may be carried out for times ranging from 1 to 24 hours. None of these reactions are limited to the employment of the solvent, base, or catalyst described above, as many other conditions may be used.

Alternatively, referring to Scheme 1, the polarity of the coupling reaction of **AX1** or **AX3** with any of $\mathbf{R^{5a}}$ – $\mathbf{R^{5g}}$ may be reversed. In that case, the X group of **AX1** or **AX3** is a boronic acid, boronate, or trialkyltin moiety, and the Z group of $\mathbf{R^{5a}}$ – $\mathbf{R^{5g}}$ is Cl, Br, I,

or triflate. The chemistry employed to create the carbon-carbon bond is the same as that described above.

Referring to Scheme 1, additional compounds of Formula **I**, wherein R^5 is bonded to a nitrogen atom in group A, are prepared from compounds of Formula **II** wherein "A-X" is



AX2

and X is H, by copper-catalyzed coupling with a reagent of Formula $\mathbf{R^{5a}}$ through $\mathbf{R^{5g}}$ wherein Z is a boronic acid group or Z is Cl or Br, according to the method of P. Y. S. Lam *et al., Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944 or the method of Z. Xi *et al., Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254-4259.

Scheme 2 refers to an alternate preparation of compounds of Formula **I**. Referring to Scheme 2, a compound of Formula I, wherein R^2 is $N(R^3)_2$ or HNR^3, can be prepared from a compound of Formula III, wherein L is a triazole or chloro, by reaction with 1.1 to 4 equivalents of a primary or secondary amine, H_2NR^3 or $HN(R^3)_2$, optionally in the presence of a base such as cesium carbonate, in an appropriate organic solvent such as dichloromethane or *N,N*-dimethylformamide. Suitable temperatures for the aforesaid reaction are between 0 °C and 100 °C. Suitable reaction times are from 20 minutes to 48 hours. Alternatively, a compound of Formula I, wherein R^2 is aryl or heteroaryl, can be prepared from a compound of Formula III, by reaction with the appropriate aryl or heteroaryl iodide, bromide, trialkyltin derivative, zinc derivative, boronic acid or boronic ester, as described for conversion of Formula **II** to Formula **I** in Scheme 1, to generate compounds of Formula **I**. Alternatively, a compound of Formula I, wherein R^2 is alkyl, can be prepared from a compound of Formula III, wherein L is chloro, by reaction with an appropriate zinc reagent in a Negishi reaction, as described above for conversion of Formula **II** to Formula **I** in Scheme 1. (See also R. T. Hendricks *et al., Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 410-414.) Alternatively a compound of

Formula I, wherein R^2 is alkyl, cycloalkyl, or heterocyclic, can be prepared from a compound of Formula III, wherein L is chloro, by reaction with the appropriate Grignard reagent in the presence of iron(III) acetylacetonate, as described by L.K. Ottesen *et al., Organic Lett.* **2006**, *8*, 1771-1773.

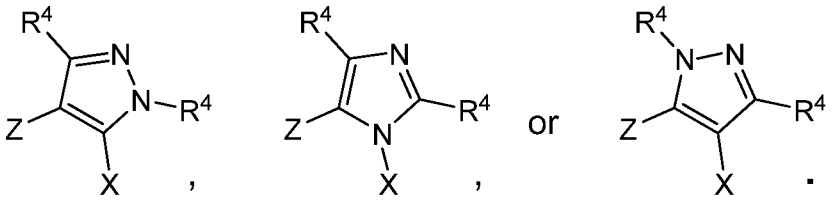
Referring to Scheme 2, a compound of Formula **I** wherein R^2 is -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9 or –OR^8 may be directly prepared from a compound of Formula **IV** via an alkylation with the corresponding halide, or via a Mitsunobu reaction with the requisite alcohol. See S. B. Bodendiek *et al., Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1838-1852; A. F. Khattab *et al., Synth. Commun.* **2006**, 36, 2751-2761; G. Smith *et al.*, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 8057-8067.

Compounds of Formula **III** wherein L is chloro or 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl may be prepared from a compound of Formula **IV** by treatment with phosphorus oxychloride, optionally in the presence of 1*H*-1,2,4-triazole. More specifically, 2 to 4 equivalents of phosphorus oxychloride and 8 to 11 equivalents of 1*H*-1,2,4-triazole, in an appropriate organic solvent such as acetonitrile or dichloromethane, at a temperature between -10 and 5 ºC, are treated with 12 to 15 equivalents of triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine. After addition of 1 equivalent of the imidazotriazinone of Formula **IV**, the reaction mixture may be maintained at temperatures ranging from 25 ºC to reflux for 2 to 24 hours, providing a compound of Formula **III** wherein L is 1*H*-1,2,4-triazole. If the 1*H*-1,2,4-triazole is omitted from the reaction, which in this case may be carried out in toluene as solvent, the product is a compound of Formula **III** wherein L is chloro. It is not necessary in all cases to isolate the intermediate of Formula **III**, which may be directly reacted with the appropriate amine reagent. Compounds of Formula **III** wherein L is triflate may be prepared from a compound of Formula IV by standard methods; see B. T. Shireman *et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2103-2108. These reactions are not limited to the employment of the solvent or base described above, as many other conditions may be used.

Scheme 3 refers to the preparation of compounds of Formula **II**, wherein R^2 is HNR^3 or $N(R^3)_2$. Compounds of Formula **II** may be converted into compounds of Formula **I** according to the methods of Scheme 1. Referring to Scheme 3, a compound

of Formula **II** may be prepared from a compound of Formula **V** by methods analogous to those of the conversion of Formula **III** to Formula **I** in Scheme 2. Compounds of Formula **V**, wherein L is chloro or 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, may be prepared from compounds of Formula **VI**, wherein X is H, Cl, Br or I, by methods analogous to the conversion of compounds of Formula **IV** to **III** in Scheme 2.

Scheme 4 refers to an alternate preparation of compounds of Formula **II,** wherein R^2 is HNR^3 or $N(R^3)_2$ and X is H or Cl. Compounds of Formula **II** may be converted into compounds of Formula **I** according to the methods of Scheme 1. Referring to Scheme 4, compounds of Formula **II** may be prepared from a bromo compound of Formula **VII** by palladium-catalyzed coupling with an appropriately substituted heteroaromatic compound of Formula **ZAX:**



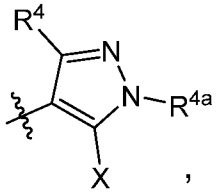
ZAX1 **ZAX2** **ZAX3**

A compound of Formula II, X is H in compounds **ZAX1** and **ZAX3**; in **ZAX2**, X may be H or an appropriate protecting group for nitrogen well-known to those skilled in the art, such as Boc, *p*-methoxybenzyl, allyl or 2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl. When Z is $B(OH)_2$ or $B(OR)_2$, the carbon-carbon bond coupling may be carried out under conditions described above for the Suzuki reaction. One of skill in the art would recognize that this chemistry will also be effective if X is R^5; in this case, the product will be a compound of Formula **I**. A compound of Formula **VII** wherein R^2 is HNR^3 or $N(R^3)_2$ may be prepared from a compound of Formula **VIII** by methods analogous to the conversion of compounds of Formula **III** to Formula **I** in Scheme 2. A compound of Formula **VIII** may be prepared from a compound of Formula **IX** by methods analogous to the conversion of compounds of Formula **IV** to Formula **III** in Scheme 2.

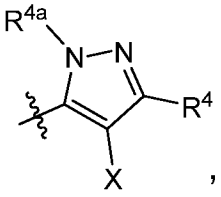
Scheme 5 refers to the preparation of compounds of the Formula **IV**. Compounds of Formula **IV** may be converted into compounds of Formula **I** according to the methods of Scheme 2. Referring to Scheme 5, a compound of Formula **IV** may be prepared from

a compound of Formula **VI,** wherein X is H, Cl, Br, I, triflate, boronic acid, boronate or trialkyltin in the same manner as described for conversion of a compound of Formula **II** to a compound of Formula **I** in Scheme 1.

Scheme 6 refers to the preparation of compounds of Formula **VI**, wherein "A-X" is

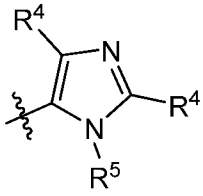


AX1



AX3

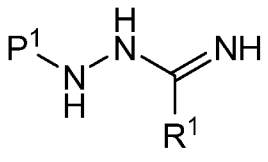
or



AX4

and X is H, Cl, Br, I, triflate, boronic acid, boronate or trialkyltin. A compound of Formula **VI** may be converted to a compound of Formula **I** using the methods described in Scheme 3 followed by Scheme 1, or Scheme 5 followed by Scheme 2. Referring to Scheme 6, a compound of Formula **VI** may be generated from a compound of Formula **X**, by the action of 1.1 to 3 equivalents of 1,1'-carbonyldiimidazole or 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazole) in a solvent such as 1,4-dioxane or tetrahydrofuran, at temperatures ranging from 40 to 70 ºC for 1 to 4 hours.

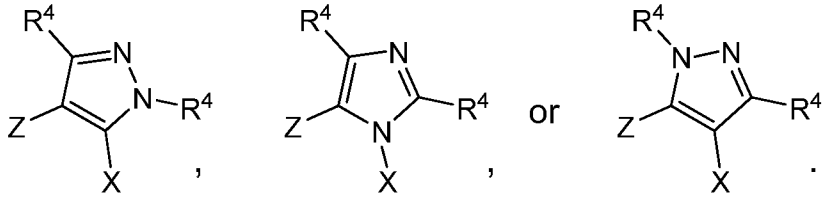
A compound of Formula **X** may be prepared from a compound Formula **XI** by treatment with 2 to 5 equivalents of formamidine acetate in a solvent such as 2-butanol, at temperatures ranging from 60 to 100 ºC for 1 to 12 hours. A compound of Formula **XI** may be prepared from a compound of Formula **XII** by removal of the protecting group P^1, wherein P^1 may be –(C=O)-aryl, -(C=O)-alkyl, -(C=O)O-(C_1-C_4)alkyl or another appropriate protecting group known to one skilled in the art, via basic hydrolysis of the amide or carbamate group or, in the case wherein P^1 is –(C=O)O-*tert*-butyl, reaction with an excess of trifluoroacetic acid in dichloromethane solvent, at a temperature ranging from 15 to 35 ºC. A compound of Formula **XII** may be prepared from a compound of Formula **XIII**, wherein X is H, Cl, Br, I, triflate, boronic acid, boronate or trialkyltin and wherein LG is Cl, Br or I, by reaction with 1.1 to 2 equivalents of an *N*-protected R^1-imidohydrazide compound of Formula



XIX

wherein P^1 is –(C=O)-aryl, -(C=O)-alkyl, -(C=O)O-(C_1-C_4)alkyl or another appropriate protecting group known to one skilled in the art. This reaction may be carried out in a solvent such as 2-methyltetrahydrofuran and/or 1,2-dimethoxyethane at temperatures ranging from 60 to 90 ºC, in the presence of a base such as 2 to 4 equivalents of *N,N*-diisopropylethylamine. The imidohydrazide reagent **XIX** may be prepared via reaction of the requisite acyl hydrazine with the appropriate iminoether, according to the method of D. Hurtaud *et al., Synthesis* **2001**, 2435-2440.

Scheme 7 refers to the preparation of compounds of Formula **VI**, wherein X is H or Cl. Compounds of Formula **VI** may be converted to compounds of Formula **I** according to the methods described in Scheme 3 followed by Scheme 1, or Scheme 5 followed by Scheme 2. A compound of Formula **IX** may be used to prepare compounds of Formula **I** as described in Scheme 4 followed by Scheme 1. Referring to Scheme 7, a compound of Formula **VI** may be synthesized from a compound of Formula **IX** by palladium-catalyzed reaction with an appropriately substituted heteroaromatic compound of Formula **ZAX**



ZAX1 **ZAX2** **ZAX3**

In this case, X is H or Cl in compounds **ZAX1** and **ZAX3**; in **ZAX2**, X may be H or an appropriate protecting group for nitrogen well-known to those skilled in the art, such as BOC, *p*-methoxybenzyl, allyl or 2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl; Z is $B(OH)_2$ or $B(OR)_2$. The carbon-carbon coupling reaction may be carried out in similar fashion to that described for conversion of compound **VII** to a compound of Formula **II** in Scheme 4.

A compound of Formula **IX** may be prepared by reaction of a compound of Formula **XIV**, wherein P^2 is (C_1-C_4)alkyl, with 1 to 30 equivalents of formamide, at temperatures ranging from 100 to 180 ºC for 2 to 20 hours. A compound of Formula **XIV** may be prepared from a compound of Formula **XV** by deprotonation with a base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide and subsequent amination with a reagent such as *O*-(4-nitrobenzoyl) hydroxylamine or O-(diphenylphosphinyl)hydroxylamine. *Caution*: O-(diphenylphosphinyl)hydroxylamine is a highly energetic substance that has shown the ability to explosively decompose under ambient conditions. Its use should be carefully monitored. A compound of Formula **XV** may be prepared by bromination of a compound of Formula **XVI** according to the method of T. L Grange *et al., Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6301-6303, using bromine in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide at temperatures ranging from 60 to 90 ºC, under the influence of a base such as potassium bicarbonate. Compounds of Formula **XVI** may be generated via cyclization of a compound of Formula **XVII**, carried out for instance by heating in a microwave reactor at 150 to 190 ºC for 30 minutes to 3 hours, in an appropriate inert solvent such as 1,4-dioxane. Compounds of Formula **XVII** are obtained via reaction of a propiolate ester with an *N*'-hydroxy imidamide of Formula **XVIII**, which may be carried out at reflux temperature in a solvent such as methanol or ethanol, for a period of 2 to 24 hours. Compounds of Formula **XVIII** are easily obtained from the corresponding nitriles, as reported by X. Yang *et al., J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1015-1022.

Compounds of Formula I that have chiral centers may exist as stereoisomers, such as racemates, enantiomers, or diastereomers. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC). Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by

means well known to one skilled in the art. Chiral compounds of Formula I (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% isopropanol, typically from 2 to 20%, and from 0 to 5% of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture. Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art. See, e.g. "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994), the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety. Suitable stereoselective techniques are well-known to those of ordinary skill in the art.

Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. *Cis/trans* isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization. Salts of the present invention can be prepared according to methods known to those of skill in the art.

The compounds of Formula I that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention can be prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the selected mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding an appropriate mineral or organic acid to the solution.

If the inventive compound is a base, the desired pharmaceutically acceptable salt may be prepared by any suitable method available in the art, for example, treatment of

the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, isonicotinic acid, acetic acid, lactic acid, pantothenic acid, bitartric acid, ascorbic acid, 2,5-dihydroxybenzoic acid, fumaric acid, gluconic acid, saccharic acid, formic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, *p*-toluenesulfonic acid and pamoic [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] acids, a pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, an alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, an amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, an aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, a sulfonic acid, such as *p*-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

Those compounds of Formula I that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of Formula I. These salts may be prepared by any suitable method, for example, treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary or tertiary), an alkali metal hydroxide or alkaline earth metal hydroxide, or the like. These salts can also be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The invention also includes isotopically labeled compounds of Formula I, wherein one or more atoms is replaced by an atom having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Isotopically labeled compounds of Formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed.

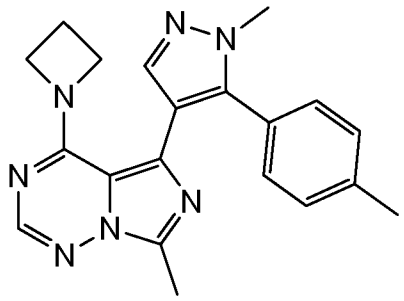
In the following Examples and Preparations “DMSO" means dimethyl sulfoxide, “N” means Normal, “M” means molar, “mL” means milliliter, “mmol” means millimoles, “µmol” means micromoles, “eq.” means equivalent, “ºC” means degrees Celsius, “Pa” means pascals, “UV” means ultraviolet, “MHz” means megahertz.

Experimental Procedures

Experiments were generally carried out under inert atmosphere (nitrogen or argon), particularly in cases where oxygen- or moisture-sensitive reagents or intermediates were employed. Commercial solvents and reagents were generally used without further purification, including anhydrous solvents where appropriate (generally Sure-Seal™ products from the Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Products were generally dried under vacuum before being carried on to further reactions or submitted for biological testing. Mass spectrometry data is reported from either liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS), atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or gas chromatography-mass spectrometry (GCMS) instrumentation. Chemical shifts for nuclear magnetic resonance (NMR) data are expressed in parts per million (ppm, δ) referenced to residual peaks from the deuterated solvents employed.

For syntheses referencing procedures in other Examples or Methods, reaction conditions (length of reaction and temperature) may vary. In general, reactions were followed by thin layer chromatography or mass spectrometry, and subjected to work-up when appropriate. Purifications may vary between experiments: in general, solvents and the solvent ratios used for eluants/gradients were chosen to provide appropriate R_fs or retention times.

Example 1



4-(Azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

Step 1. Synthesis of 2-bromo-1-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]ethanone

A. Preparation of 1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole

(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)boronic acid (2.0 g, 16 mmol), 1-bromo-4-methylbenzene (1.96 mL, 15.9 mmol), sodium carbonate (5.05 g, 47.6 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (557 mg, 0.794 mmol) were combined in a mixture of water (20 mL) and 1,2-dimethoxyethane (100 mL), and heated at 80 ºC for 18 hours. After the reaction mixture had cooled, it was filtered through Celite, and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water and ethyl acetate, and the aqueous layer was extracted with additional ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 50% ethyl acetate in heptane) provided the product as a yellow oil. Yield: 1.15 g, 6.68 mmol, 42%. LCMS *m/z* 173.1 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.29 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.30 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, Δv_{AB}=18 Hz, 4H), 7.51 (d, *J*=1.9 Hz, 1H).

B. Preparation of 4-iodo-1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole

N-Iodosuccinimide (95%, 756 mg, 3.19 mmol) was added to a solution of 1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole (500 mg, 2.90 mmol) in acetonitrile (15 mL), and the reaction was allowed to stir for 1 hour at 85 °C. Removal of solvent *in vacuo* provided a residue, which was chromatographed on silica gel (Gradient: 20% to 50% ethyl acetate in heptane) to provide the product as a brown oil. Yield: 630 mg, 2.11 mmol, 73%. LCMS *m/z* 299.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.44 (br s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.57 (s, 1H).

C. Preparation of 1-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]ethanone

Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannane (95%, 1.39 mL, 3.88 mmol) was added to a mixture of 4-iodo-1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazole (768 mg, 2.58 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (298 mg, 0.258 mmol) and lithium chloride (98%, 279 mg, 6.45 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (20 mL), and the reaction was stirred at 90 °C for 18 hours. After cooling, the mixture was filtered through Celite, and concentrated *in vacuo*; silica gel chromatography (Gradient: 10% to 50% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a colorless oil. Yield: 460 mg, 2.15 mmol, 83%. LCMS *m/z* 215.3 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.17 (s, 3H), 2.45 (br s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.28 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, Δv_{AB}=28 Hz, 4H), 7.99 (s, 1H).

D. Synthesis of 2-bromo-1-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]ethanone

Bromine (97%, 0.104 mL, 1.97 mmol) was added to a solution of 1-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]ethanone (420 mg, 1.96 mmol) in glacial acetic acid (10 mL), and the reaction mixture was vigorously stirred for 2 hours at 80 °C. After removal of solvent under reduced pressure, the residue was diluted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, washed with saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. Filtration and concentration of the filtrate *in vacuo* provided a residue, which was purified via silica gel chromatography (Gradient: 10% to 30% ethyl acetate in heptane) to afford the product as a colorless oil. Yield: 353 mg, 1.20 mmol, 61%. LCMS *m/z* 293.1 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.31 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, Δv_{AB}=23 Hz, 4H), 8.05 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of *N'*-ethanimidoylacetohydrazide

A mixture of sodium hydroxide (2.59 g, 64.8 mmol) in anhydrous ethanol (300 mL) was stirred for 20 minutes at 50 ºC to effect dissolution. The solution was cooled to 0 ºC, and ethyl ethanimidoate hydrochloride (8.0 g, 65 mmol) was gradually added; the precipitated salts were removed via filtration, and the filtrate was treated with acetohydrazide (4.80 g, 64.8 mmol) at room temperature. This mixture was heated to 80 ºC for 10 minutes, then allowed to cool over 18 hours. The precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether to provide the product as a white solid. Yield: 4.4 g, 38 mmol, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), characteristic peaks: δ 1.78 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

Step 3. Synthesis of *N*-{2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-yl}acetamide

N'-Ethanimidoylacetohydrazide (147 mg, 1.28 mmol) and sodium bicarbonate (99%, 181 mg, 2.13 mmol) were added to a solution of 2-bromo-1-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]ethanone (250 mg, 0.853 mmol) in acetonitrile (9 mL), and the mixture was heated at 80 ºC for 3 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, and was then diluted with dichloromethane and filtered through Celite. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel chromatography (Eluant: 10% methanol in dichloromethane) to provide the product as a yellow oil. Yield: 236 mg, 0.763 mmol, 89%. LCMS *m/z* 310.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), presumed to be a mixture of rotamers: δ 2.10 and 1.77 (2 s, 3H), 2.25 and 2.36 (2 s, 3H), 2.44 and 2.46 (2 s, 3H), 3.69 and 3.72 (2 s, 3H), 6.21 (s, 1H), 7.22-7.33 (4H, m, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.96 (br s, 1H).

Step 4. Synthesis of 2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-amine

Aqueous hydrochloric acid (1 N, 7.0 mL) was added to a solution of *N*-{2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-yl}acetamide (236 mg, 0.763 mmol) in methanol (1.0 mL), and the mixture was heated at reflux for 30 minutes. Additional 1 N aqueous hydrochloric acid (2.0 mL) was added, and heating was continued for an additional 30 minutes. After cooling, the solution was basified with 1 N

aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate containing 1% methanol. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford the product as a yellow solid. Yield: 148.5 mg, 0.5555 mmol, 73%. LCMS *m/z* 268.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (s, 3H), 2.45 (br s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (br s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.97 (s, 1H).

Step 5. Synthesis of *N*-{2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-yl}imidoformamide

Ethyl imidoformate hydrochloride (608 mg, 5.55 mmol) was added to a solution of 2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-amine (148 mg, 0.554 mmol) in ethanol (5 mL), and the reaction mixture was heated at 75 ºC for 66 hours. Additional ethyl imidoformate hydrochloride (300 mg, 2.74 mmol) was added, and heating was continued for 8 hours. A final charge of ethyl imidoformate hydrochloride (300 mg, 2.74 mmol) was followed by maintaining the reaction at 75 ºC for an additional 18 hours. The reaction mixture was cooled, concentrated *in vacuo* and diluted with ethyl acetate. This organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. Filtration and removal of solvent under reduced pressure, followed by purification using silica gel chromatography (Eluant: 10% methanol in dichloromethane) provided the product as a yellow solid. Yield: 70 mg, 0.24 mmol, 43%. LCMS *m/z* 295.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), presumed to be a mixture of rotamers or tautomers: δ 2.20 and 2.25 (2 s, 3H), 2.43 (br s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.14 and 6.30 (2 s, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.35 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.84 and 7.81 (2 s, 1H).

Step 6. Synthesis of 7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one

Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 24 mg, 0.60 mmol) was added to a solution of *N*-{2-methyl-4-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-1*H*-imidazol-1-yl}imidoformamide (70 mg, 0.24 mmol) in 1,4-dioxane (4.0 mL), and the mixture was

heated at 75 ºC for 10 minutes. The reaction was cooled, treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (135 mg, 0.833 mmol), allowed to stir at room temperature for 30 minutes, and then heated to 100 ºC for 18 hours. After the reaction cooled to room temperature, it was quenched with water and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, then with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 0% to 10% methanol in ethyl acetate) afforded the product as a white solid. Yield: 55 mg, 0.17 mmol, 71%. LCMS *m/z* 321.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34 (br s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.22 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Step 7. Synthesis of 7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

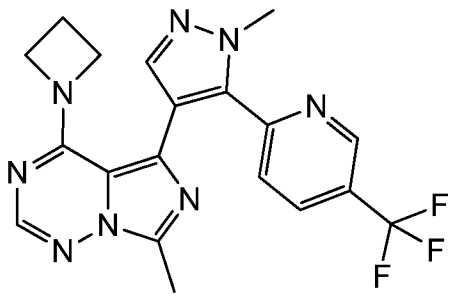
1*H*-1,2,4-Triazole (162 mg, 2.34 mmol) was pulverized, mixed with dichloromethane (4.0 mL) and cooled to 0 ºC. Phosphorus oxychloride (58.2 µL, 0.624 mmol) was added, followed after 1 minute by the drop-wise addition of triethylamine (0.349 mL, 2.50 mmol). After 10 minutes at 0 ºC, the ice bath was removed; 5 minutes later, 7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (50 mg, 0.16 mmol) was added. The reaction mixture was maintained at room temperature for 4 hours, then cooled to 0 ºC and quenched with water, then treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with water, washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. This crude material was taken directly to the following step. LCMS *m/z* 372.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.27 (br s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.86 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.06 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.37 (s 1H), 8.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

Step 8. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

Azetidine (27.0 µL, 0.400 mmol) and cesium carbonate (97%, 202 mg, 0.601 mmol) were added to a solution of 7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-

4-yl]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (material from the previous reaction, ≤0.16 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3.0 mL), and the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water, washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% methanol in dichloromethane), followed by azeotroping with heptane, provided the product as a white solid. Yield: 35 mg, 0.097 mmol, 61% over 2 steps. LCMS *m/z* 360.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.20-2.28 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.5-3.9 (v br m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.9-4.3 (v br m, 2H), 7.21 (AB quartet, J_{AB}=8.1 Hz, Δv_{AB}=32.1 Hz, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).

Example 2



4-(Azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

Step 1. Synthesis of *tert*-butyl 2-ethanimidoylhydrazinecarboxylate

Sodium hydroxide (16.0 g, 400 mmol) was dissolved in absolute ethanol (1000 mL) at 60 ºC. The solution was cooled to 0 ºC, and treated portion-wise with ethyl ethanimidoate hydrochloride (50 g, 400 mmol); after 10 minutes, *tert*-butyl hydrazinecarboxylate (52.9 g, 400 mmol) was added in a single portion. The reaction was warmed to 70 ºC and was stirred at 70 ºC for 2.5 hours. The mixture was then cooled to 20 ºC and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* and treated with *tert*-butyl methyl ether (500 mL) and ethanol (20 mL). After seeding, the mixture was allowed to stir for 18 hours, after which time the precipitated solid was collected via

filtration and washed with ice-cold *tert*-butyl methyl ether (500 mL). The solid was dissolved in 2-methyltetrahydrofuran: methanol (9:1 mixture, 300 mL), and the solution was concentrated to dryness. The residue was washed with diethyl ether (3 x 200 mL) and dried, affording the product as a very pale yellow solid. Yield; 50.2 g, 290 mmol, 72%. LCMS *m/z* 174.3 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9H), 1.88 (s, 3H).

Step 2. Synthesis of 2-bromo-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone

A. Synthesis of 1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone

4-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole (41.3 mL, 400 mmol), was dissolved in tetrahydrofuran (750 mL) and cooled to -78 ºC. *N*-Butyllithium (2.5 M solution in hexanes, 160 mL, 400 mmol) was added drop-wise over 30 minutes, and the resulting mixture was stirred for 1 hour at -78 ºC. After drop-wise addition of a solution of *N*-methoxy-*N*-methylacetamide (40.9 mL, 400 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) to the -78 ºC reaction mixture, the cooling bath was allowed to warm to 0 ºC over 4 hours. The reaction was then quenched with saturated aqueous sodium chloride solution (50 mL), and volatiles were removed *in vacuo*. The residue was diluted with ethyl acetate (1000 mL), treated with magnesium sulfate, and stirred for 30 minutes before being filtered and concentrated *in vacuo*. Purification was carried out via silica gel chromatography (material was loaded in a minimum amount of dichloromethane; Gradient: 5% to 100% ethyl acetate in heptane) to provide a pale yellow oil that solidified on standing. Yield: 28.5 g, 230 mmol, 57%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.84 (s, 1H).

B. Synthesis of 2-bromo-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone

A solution of 1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone (28.5 g, 230 mmol) in dichloromethane (400 mL) was diluted with absolute ethanol (100 mL) and treated portion-wise with pyridinium tribromide (95%, 77.3 g, 230 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, during which time it solidified; the mixture was diluted with dichloromethane (300 mL) and water (400 mL), treated with sodium sulfite (5 g) and stirred for 10 minutes. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was washed with water (200 mL), collected by filtration, washed again with water, and dried to afford the product as an

off-white solid. Yield: 41.6 g, 205 mmol, 89%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97-7.98 (m, 1H), 7.95 (br s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95-3.96 (m, 3H).

Step 3. Synthesis of *tert*-butyl [2-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate

tert-Butyl 2-ethanimidoylhydrazinecarboxylate (17.3 g, 99.9 mmol), 2-bromo-1-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone (16.89 g, 83.18 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (31.9 mL, 183 mmol) were combined in ice-cold 2-methyltetrahydrofuran (400 mL) and 1,2-dimethoxyethane (100 mL), and the reaction mixture was heated to reflux. After 2.5 hours, the reaction was cooled and washed with 50% saturated aqueous sodium chloride solution (75 mL). The aqueous layer was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (100 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in warm ethyl acetate (60 mL), allowed to cool to room temperature, then cooled to 5 °C for 30 minutes. The resulting solid was collected by filtration and washed with a small quantity of cold ethyl acetate, then washed with diethyl ether, to provide the product as a very pale yellow solid. Yield: 16.0 g, 57.7 mmol, 69%. LCMS *m/z* 278.5 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (br s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H).

Step 4. Synthesis of 2-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-amine, trifluoroacetate salt

A solution of *tert*-butyl [2-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate (8.0 g, 29 mmol) in methylene chloride (200 mL) and trifluoroacetic acid (40 mL) was stirred at room temperature for 2.5 hours. After removal of solvents *in vacuo*, the residue was stirred in 1:1 ethyl acetate/heptane for 18 hours. The resulting solid was isolated by filtration to provide the product as a white solid. Yield: 5.3 g, 18 mmol, 62%. The mother liquor was concentrated *in vacuo*, and the residue was stirred for 30 minutes in a 1:1:1 mixture of ethyl acetate/heptane/diethyl ether (50 mL); filtration provided additional product as a white solid. Combined yield: 7.8 g, 26.8 mmol, 92%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.55 (br s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H).

Step 5. Synthesis of *N*-[2-methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]imidoformamide

2-Methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-amine, trifluoroacetate salt (103.0 g, 353.7 mmol) and formamidine acetate (98%, 131 g, 1.23 mol) were combined in 2-butanol (350 mL). The reaction was heated to 100 ºC for 3 hours, at which time it was allowed to cool to room temperature and diluted with a 2:1 mixture of 10 N sodium hydroxide solution/saturated aqueous sodium chloride solution (300 mL). After vigorous stirring, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with 2-butanol (4 x 250 mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo*, and the resulting solid was slurried with acetonitrile (550 mL), stirred for 2 hours at room temperature and filtered. The collected solids were washed with dry acetonitrile (3 x 100 mL), then dried *in vacuo* at 40 ºC for 2 hours to provide the product as an off-white solid. Yield: 61.5 g, 301 mmol, 85%. The mother liquor was concentrated to dryness, then dissolved in acetonitrile (200 mL) and allowed to stand for 18 hours. The resulting solid was isolated by filtration to provide additional product as an off-white solid. Combined yield: 64.8 g, 317 mmol, 90%. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD), presumed to be a mixture of rotamers or tautomers: δ 2.25 and 2.29 (2 s, 3H), 3.88 and 3.88 (2 s, 3H), 7.03 and 7.19 (2 s, 1H), 7.39 and 7.94 (2 s, 1H), 7.69 and 7.67 (2 s, 1H), 7.77 and 7.75 (2 s, 1H).

Step 6. Synthesis of 7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (**C1**)

N-[2-Methyl-4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]imidoformamide (58.3 g, 285 mmol) was combined with 1,1'-carbonyldiimidazole (98%, 59.0 g, 357 mmol) in tetrahydrofuran (1140 mL) at 63 ºC, and the suspension was stirred for 2.5 hours at 65 ºC. The mixture was cooled and concentrated *in vacuo*; the resulting solid was slurried with methanol (400 mL), warmed to reflux for 20 minutes and cooled to 7 ºC. The solid was collected to provide **C1** as a pale yellow solid. Yield: 45.9 g, 199 mmol, 70%. LCMS *m/z* 231.1 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.48 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.59 (br s, 1H).

Step 7. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (**C2**)

Finely ground 1*H*-1,2,4-triazole (278 g, 4.02 mol) was mixed with acetonitrile (700 mL), cooled to 0 ºC, and treated drop-wise with phosphorus oxychloride (62.4 mL, 669 mmol) while maintaining the internal temperature below 15 ºC. The suspension was stirred for 10 minutes, then slowly treated drop-wise with triethylamine (607 mL, 4.35 mol) under vigorous stirring, while keeping the internal temperature below 48 ºC. The reaction was stirred for 15 minutes as it cooled to 41 ºC, and was then treated portion-wise with 7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (77.1 g, 335 mmol). At the completion of the addition, the reaction was warmed to 73 ºC for 1 hour, then cooled to room temperature, at which point thin layer chromatography (Eluant: 10% methanol in ethyl acetate) indicated complete conversion to the triazole-substituted intermediate. The reaction slurry was treated successively with triethylamine (279 mL, 2.00 mol) and azetidine hydrochloride (94.0 g, 1.00 mol); over 10 minutes, the internal temperature rose from 18 ºC to 38 ºC. The mixture was stirred for 1 hour, cooled to 15-20 ºC and filtered. The filter cake was washed with acetonitrile (600 mL), and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting paste was diluted with water (650 mL) followed by aqueous sodium hydroxide solution (10 N, 450 mL). This slurry was extracted with dichloromethane (3 x 350 mL), and the combined organic layers were dried over sodium sulfate and filtered. This filtrate was passed through a plug of silica gel (230-400 mesh, 150 g), eluting with dichloromethane (1 L) followed by 10% methanol in ethyl acetate (1 L). The combined eluants containing product were concentrated *in vacuo*, and the residue was washed with *tert*-butyl methyl ether (350 mL), collected by filtration, and washed with diethyl ether. This solid was dissolved in water (200 mL) and diluted once more with aqueous sodium hydroxide solution (5 N, 250 mL). The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 250 mL), and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The solid was washed with *tert*-butyl methyl ether (350 mL) and collected by filtration to afford **C2** as a pale tan solid. Yield: 82.15 g, 305 mmol, 91%. ^{1}H

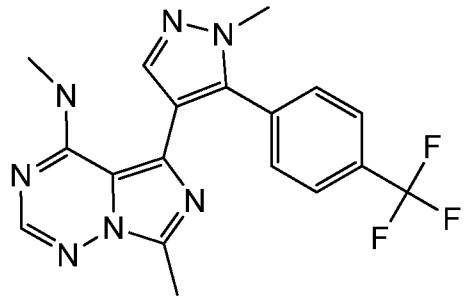
NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.23-2.30 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.07 (m, 4H), 7.61 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H).

Step 8. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

4-(Azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (10.0 g, 37.1 mmol), 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (16.8 g, 74.3 mmol) and ground potassium carbonate (15.4 g, 111 mmol) were combined in a reaction flask, purged with nitrogen, and treated with degassed 1,4-dioxane (600 mL). To this mixture was added allylpalladium(II) chloride dimer (693 mg, 1.86 mmol), and the system was again purged with nitrogen. The reaction was heated to 102 ºC for 36 hours, then cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate (400 mL) and aqueous hydrochloric acid solution (1 N, 200 mL). The aqueous phase was neutralized with solid sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL). The combined organic layers were washed with 1 N aqueous citric acid, then with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. After treatment with Darco® activated carbon, the organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in a minimal amount of dichloromethane and concentrated under reduced pressure until it became a thick oil. Diethyl ether (100 mL) was added, and upon stirring of the mixture, a solid began to precipitate; stirring was continued for 1 hour at room temperature, and then the white solid was collected by filtration and washed with diethyl ether. Additional product in the mother liquor was isolated by concentrating the filtrate *in vacuo* and chromatographing the residue on an alumina column (Eluant: 70% ethyl acetate in heptane). The product from the column was recrystallized from warm 20% ethyl acetate in heptane to yield additional product as a white solid. Combined yield: 5.3 g, 12.8 mmol, 35%. This material was combined with the product of a similar reaction (total 15.5 g, 37.4 mmol), and further purified as follows. The material was dissolved in a mixture of ethyl acetate (100 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (150 mL) at room temperature. SiliaBond® thiol (SiliCycle, 1.35 mmol/g, 15 g) was added, and the mixture was stirred for 20 hours, then filtered through Celite. The filtrate was treated with Darco® activated carbon (500

mg) and stirred for 15 minutes before being filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was azeotroped with a 1:1 mixture of heptane and ethyl acetate to provide an off-white solid, which was mixed with heptane (100 mL) and stirred at room temperature for 6 hours. Filtration provided the product as a white solid. Purification yield: 14.4 g, 34.7 mmol, 93%. LCMS *m/z* 415.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.17-2.26 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.3-3.8 (v br m, 2H), 3.8-4.3 (v br m, 2H), 4.18 (s, 3H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.95-8.96 (m, 1H).

Example 3



N,7-Dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

Step 1. Synthesis of ethyl 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate

Copper(II) bromide (99%, 20.0 g, 88.6 mmol) and *tert*-butyl nitrite (90%, 14.1 mL, 107 mmol) were combined in acetonitrile (65 mL) and heated to 65 ºC. Ethyl 5-amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (10.0 g, 59.1 mmol) was slowly added portion-wise {Caution: gas evolution!} and the reaction was maintained at 65 ºC for 24 hours. The mixture was cooled to room temperature, poured into aqueous hydrochloric acid (3 N, 600 mL), diluted with ethyl acetate (300 mL) and stirred for 10 minutes. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (150 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography (Gradient: 5% to 100% ethyl acetate in heptane,

with a 5-minute hold at 32%), affording the product as a pale yellow solid. Yield: 9.10 g, 39.0 mmol, 66%. LCMS *m/z* 233.3 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid

A suspension of ethyl 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate (8.00 g, 34.3 mmol) in tetrahydrofuran (60 mL), water (20 mL) and ethanol (20 mL) was treated with lithium hydroxide monohydrate (3.17 g, 75.5 mmol) and stirred for 4 hours at room temperature. Removal of solvents under reduced pressure provided a white solid residue, which was diluted with water (50 mL), washed with diethyl ether (50 mL) and adjusted to pH 2.5 with aqueous 6 N hydrochloric acid. The thick suspension was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (2 x 125 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the product as an off-white solid. Yield: 6.49 g, 31.7 mmol, 92%. LCMS *m/z* 205.2 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H).

Step 3. Synthesis of 2-bromo-1-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone

A solution of 5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid (6.4 g, 31 mmol) in methanol (100 mL) was placed in a water bath, treated in a single portion with sodium methoxide (95%, 1.86 g, 32.7 mmol) and stirred for 30 minutes at room temperature. After removal of volatiles *in vacuo*, the sodium salt was concentrated twice from heptane (100 mL). It was then suspended in dichloromethane (100 mL) and treated with oxalyl chloride (3.15 mL, 35.9 mmol) followed by *N,N*-dimethylformamide (2 drops). The reaction was stirred for 20 hours at room temperature, then concentrated under reduced pressure. The solid residue was suspended in acetonitrile (100 mL), treated drop-wise with a solution of (trimethylsilyl)diazomethane in diethyl ether (2 M, 39.0 mL, 78.0 mmol) and stirred for 3 hours. The mixture was cooled to 0 ºC and hydrogen bromide (33% in acetic acid, 21.9 mL, 125 mmol) was added drop-wise. After 1 hour at 0 ºC, the reaction mixture was concentrated, and the solid residue was mixed with heptane (250 mL) and reconcentrated. The residue was diluted with ethyl acetate (100 mL), and vigorously stirred with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in*

vacuo; the crude product was purified via silica gel chromatography (Gradient: 12% to 100% ethyl acetate in heptane) to afford the product as an off-white solid, of approximately 85% purity by LCMS analysis. Yield: 8.10 g, approximately 78% (corrected for purity). LCMS *m/z* 282.8 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 8.01 (s, 1H).

Step 4. Synthesis of *tert*-butyl [4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate

tert-Butyl 2-ethanimidoylhydrazinecarboxylate (5.9 g, 34 mmol), 2-bromo-1-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone (from the previous step, 8.00 g, approximately 24 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (10.9 mL, 62.6 mmol) were heated to reflux in a mixture of 2-methyltetrahydrofuran (200 mL) and 1,2-dimethoxyethane (50 mL). After 2.5 hours, the reaction was cooled and washed with 50% saturated aqueous sodium chloride solution (75 mL). The aqueous layer was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (50 mL), and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed (Gradient: 0% to 8% methanol in dichloromethane), and the purified material (7.5 g) was dissolved in diethyl ether (25 mL), treated with hexane (4 drops), and allowed to crystallize. The resulting solid was collected and washed with a small amount of cold diethyl ether to provide the product as a very pale pink solid. Yield: 6.49 g, 18.2 mmol, 59% over 2 steps. LCMS *m/z* 358.4 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.49 (br s, 9H), 2.16 (br s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.8-9.3 (v br s, 1H).

Step 5. Synthesis of 4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-amine, trifluoroacetate salt

tert-Butyl [4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate (5.00 g, 14.0 mmol) was dissolved in dichloromethane (120 mL), treated with trifluoroacetic acid (20.9 mL, 281 mmol), and stirred for 2.5 hours. After removal of volatiles *in vacuo*, the oily residue was diluted with diethyl ether (100 mL). The resulting suspension was stirred for 30 minutes at room temperature, and then the solid was collected and washed with diethyl ether to provide the product as an off-white solid.

Yield: 4.98 g, 13.5 mmol, 96%. LCMS *m/z* 256.3 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.65 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

Step 6. Synthesis of *N*-[4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]imidoformamide

4-(5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-amine, trifluoroacetate salt (4.90 g, 113.2 mmol) was combined with formamidine acetate (98%, 4.92 g, 46.3 mmol) in 2-butanol (40 mL), and the reaction mixture was heated at 100 ºC for 6 hours, then allowed to cool to room temperature and stir for 18 hours. The off-white solid was collected by filtration and washed with 2-propanol followed by diethyl ether. The solid was then triturated with aqueous ammonium hydroxide (7.5 M, 40 mL); filtration provided a white solid, which was washed with 2-propanol followed by diethyl ether to provide the product. Yield: 2.70 g, 9.54 mmol, 72%. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD), presumed to be a mixture of rotamers or tautomers: δ 2.26 and 2.31 (2 s, 3H), 3.89 and 3.89 (2 s, 3H), 7.26 and 7.40 (2 s, 1H), 7.41 and 7.96 (2 br s, 1H), 7.85 and 7.82 (2 s, 1H).

Step 7. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (**C3**)

1,1'-Carbonylbis(1*H*-1,2,4-triazole) (90%, 2.69 g, 14.8 mmol) and *N*-[4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]imidoformamide (2.69 g, 9.50 mmol) were combined in 1,4-dioxane (63 mL) and the mixture was stirred for 3.5 hours at room temperature, then heated to 50 ºC for 1 hour. Additional 1,1'-carbonylbis(1*H*-1,2,4-triazole) (90%, 1.34 g, 7.35 mmol) was added, and heating was continued for 30 minutes. After another addition of 1,1'-carbonylbis(1*H*-1,2,4-triazole) (90%, 269 mg, 1.48 mmol), heating at 50 ºC was carried out for an additional 75 minutes. The reaction was allowed to cool to room temperature, and was then concentrated to half its original volume; the precipitate was collected and washed with ethyl acetate to afford a white solid. This was dissolved in methanol (50 mL), concentrated to dryness and triturated with water (25 mL). After collection of the solid, it was washed with 2-propanol followed by diethyl ether to provide **C3** as a white solid. Yield: 1.95 g, 6.31 mmol, 66%. LCMS

m/z 309.4 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.53 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.69 (br s, 1H).

Step 8. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

1*H*-1,2,4-Triazole (4.49 g, 65.0 mmol) was mixed with acetonitrile (40 mL) and cooled to 0 ºC. Phosphorus oxychloride (1.78 mL, 19.4 mmol) was added, followed by drop-wise addition of triethylamine (10.9 mL, 78.2 mmol). The temperature was maintained at 15-20 ºC for 30 minutes after the completion of the addition. At this point, 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (2.0 g, 6.5 mmol) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature, then heated to 70 ºC for 18 hours. The reaction was cooled and poured into a 10 ºC solution of potassium phosphate (97%, 6.56 g, 30.0 mmol) in water (30 mL). After stirring for 5 minutes, the mixture was treated with solid sodium chloride (5 g) and stirred for an additional 5 minutes. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, and filtered. Removal of solvents *in vacuo* provided the crude product as an orange paste (2.1 g; contained some triethylamine by ^{1}H NMR), which was used in the next reaction without additional purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), product peaks: δ 2.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

Step 9. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (**C4**)

Methylamine (4.31 mL of a 2 M solution in tetrahydrofuran, 8.62 mmol) was added to a mixture of cesium carbonate (9.78 g, 30.0 mmol) and 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (from the previous reaction, 2.1 g) in *N,N*-dimethylformamide (12 mL), and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. It was quenched with a 1:1 mixture of water and saturated aqueous sodium chloride solution, then extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and with tetrahydrofuran (10 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide **C4**. Yield: 1.65 g, 5.12

mmol, 78% over 2 steps. LCMS *m/z* 322.1 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (s, 3H), 3.10 (d, *J*=4.9 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.46-5.52 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).

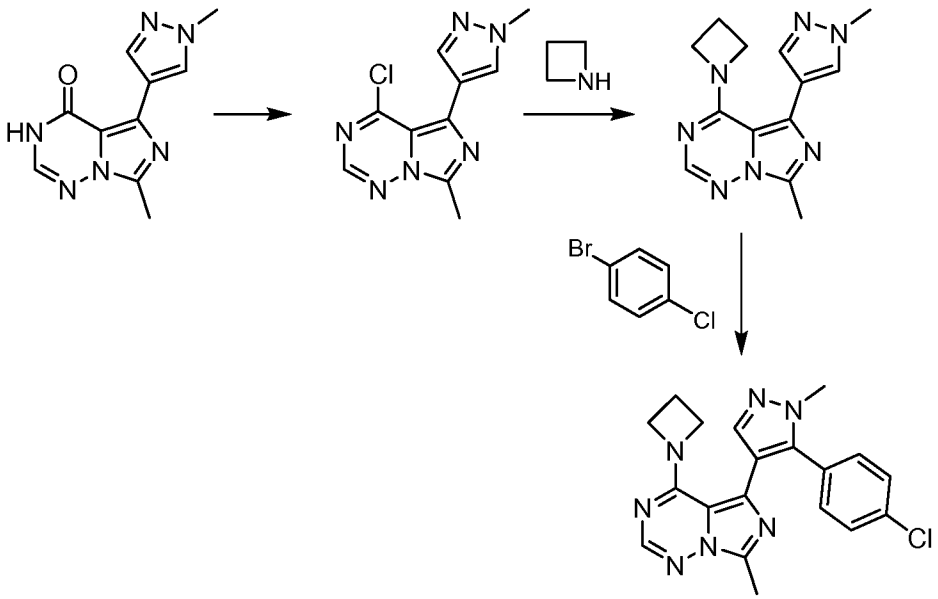
Step 10. Synthesis of *N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

5-(5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (13.26 g, 41.16 mmol) and [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (98%, 9.72 g, 50.2 mmol) were combined in ethanol (126 mL), and the resulting slurry was treated with a solution of potassium phosphate (98%, 11.13 g, 51.39 mmol) in water (42 mL) and warmed to 70 ºC over 40 minutes while a vigorous nitrogen flow was applied through a bubbler. After addition of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (482 mg, 0.417 mmol), the reaction mixture was heated at reflux for 3.5 hours, then cooled to room temperature and stirred for an additional 16 hours. The mixture was filtered through a plug of cotton, and the filtrate was concentrated *in vacuo*, then reconcentrated with 2-methyltetrahydrofuran (2 x 200 mL). The residue was reconstituted in 2-methyltetrahydrofuran (150 mL) and extracted with aqueous hydrochloric acid (1 M, 70 mL, stirred for 20 minutes). The aqueous layer (pH ~2-3) was discarded. [This step removes most of the debrominated starting material; it is important that the pH of the HCl wash is ≥ 2.] The organic layer was then extracted twice with 1 M aqueous hydrochloric acid: first with 100 mL (stirring for 40 minutes), then with 75 mL (stirring for 20 minutes). The 100 mL aqueous layer was back-extracted with 2-methyltetrahydrofuran (80 mL, stirred for 30 minutes) to remove some color. The two hydrochloric acid layers were combined and treated with aqueous sodium hydroxide solution (5 M, 35.5 mL), which adjusted the pH to 6. The resulting mixture was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (130 mL); the organic layer was passed through a plug of sodium sulfate (74 g) and concentrated *in vacuo* to a volume of roughly 150 mL. This was treated with Darco® G-60 activated carbon (5.03 g), and spun on a rotary evaporator in a 50 ºC water bath for 1 hour. The warm solution was filtered through a pad of Celite, rinsing with 2-methyltetrahydrofuran, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting pale yellow foam was treated with *tert*-butyl methyl ether (150 mL) and swirled in a 50 ºC water bath for 5 minutes, then

was cooled to room temperature with stirring over 1 hour. The resulting slurry was cooled in an ice bath and held for an additional 30 minutes. The solids were collected by filtration and rinsed with chilled *tert*-butyl methyl ether (cooled with a bath of ice - saturated aqueous sodium chloride solution; 79 mL), then slurried in heptane (150 mL). This mixture was concentrated *in vacuo* to a small volume and reconcentrated with heptane (2 x 150 mL), to a final volume of approximately 50 mL. Filtration provided the product as a white solid. Yield: 11.91 g, 30.75 mmol, 75%. LCMS *m/z* 388.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (br s, 3H), 3.00 (d, J=5.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.49-5.57 (m, 1H), 7.61 (br AB quartet, J_{AB}=8.2 Hz, Δv_{AB}=41.4 Hz, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H).

Example 4

4-(Azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine



Step 1. Synthesis of 4-chloro-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

Phosphorus oxychloride (16.07 g, 104.8 mmol) was added over 5 minutes to a slurry of 7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (11.98 g, 52.03 mmol) in toluene (180 mL). *N,N*-Diisopropylethylamine (27.04 g, 209.2 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at 100 ºC for 15 hours. The

mixture was cooled to room temperature, at which point LCMS analysis indicated that the reaction was not complete; additional phosphorus oxychloride (3.98 g, 26.0 mmol) was added, and the reaction was heated at 100 °C for 22 hours. The mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (24 mL) and stirred for 48 hours at room temperature. Over 50 minutes, the reaction mixture was added to a mixture of triethylamine (58 mL), toluene (60 mL) and water (120 mL), while the internal temperature was maintained below 34 °C. Stirring was continued for an additional 15 minutes. The aqueous layer was extracted once with toluene (120 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (200 mL) and dried by passing through a plug of sodium sulfate (71 g). The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide crude product as a dark orange solid (9.77 g); this was treated with tetrahydrofuran (60 mL) and warmed to reflux for 15 minutes to provide a solution. This was cooled to room temperature over 30 minutes, granulated for 30 minutes, then cooled in an ice bath and stirred for 30 minutes. The resulting solid was collected by filtration and the filter cake was rinsed with pre-chilled *tert*-butyl methyl ether (cooled with a bath of ice - saturated aqueous sodium chloride solution; 65 mL). The product was obtained as a bright orange solid. Yield: 7.59 g, 30.5 mmol, 59%. LCMS *m/z* 249.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.75 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

A solution of azetidine (9.21 g, 161 mmol) in dichloromethane (75 mL) was added to a solution of 4-chloro-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (38.14 g, 153.4 mmol) in dichloromethane (310 mL). After stirring for 5 minutes, the reaction was treated with aqueous sodium bicarbonate solution (0.89 M, 260 mL, 231 mmol) and vigorously stirred for 2 hours. After the phases separated, a white solid was collected by filtration and mixed with water and dichloromethane; it did not completely dissolve. Filtration provided a second water/dichloromethane mixture, which was combined with the original filtrate. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 100 mL). The combined organic

layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (250 mL), then dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated on a rotary evaporator at 45 ºC until solid began to form in the flask. *tert*-Butyl methyl ether (400 mL) was added with stirring, and the mixture was granulated for 1 hour. Filtration provided the product as a white solid. Yield: 36.07 g, 133.9 mmol, 87%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.23-2.31 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

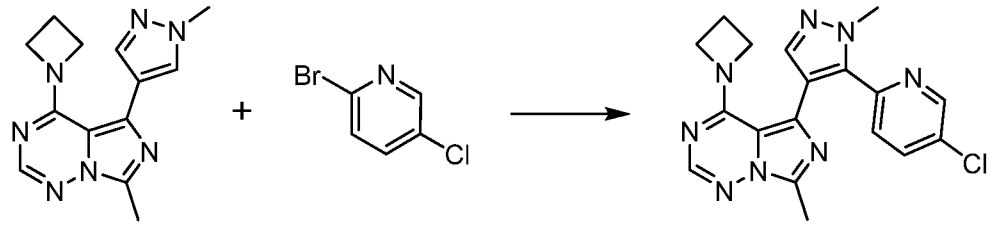
Step 3. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

4-(Azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (10.0 g, 37.1 mmol), 1-bromo-4-chlorobenzene (14.2 g, 74.2 mmol), freshly ground potassium carbonate (15.4 g, 111 mmol) and allylpalladium(II) chloride dimer (970 mg, 2.60 mmol) were combined in a reaction flask; the flask was then evacuated under vacuum and flushed with nitrogen. 1,4-Dioxane (180 mL) was added, and the reaction was stirred at room temperature. The mixture was degassed under vacuum, and nitrogen was bubbled through it for 5 minutes. The evacuation-nitrogen purge procedure was repeated an additional two times. The reaction was heated to 100 ºC for 72 hours, then cooled to room temperature and combined with an identical reaction carried out on 5.0 g of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine. The combined reaction mixtures were concentrated *in vacuo*, and after suspension in ethyl acetate, the residue was applied to a pad of silica gel topped with Celite. The pad was eluted with ethyl acetate (1.5 L) followed by a 9:1 mixture of ethyl acetate / methanol (1 L). The combined eluants were concentrated *in vacuo* to provide an oil (25 g), which was dissolved in ethyl acetate (500 mL) and extracted with aqueous hydrochloric acid (1 M, 300 mL). The aqueous layer was basified with aqueous 1 M sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate (2 x 250 mL). The two organic layers were combined and washed with aqueous citric acid (1 M, 200 mL), and the aqueous citric acid layer was extracted with ethyl acetate (8 x 100 mL). The combined organic layers were then washed with a 1:1 mixture of saturated aqueous sodium bicarbonate solution / saturated aqueous sodium chloride

solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting solid was stirred in a hot mixture of heptane (~100 mL) and ethyl acetate (~15 mL), cooled to room temperature and stirred for 16 hours. The solid was isolated via filtration to provide a white powder (10.6 g). To remove residual palladium (0.3% by *QTI Analytical Services* analysis), this material was dissolved in a mixture of ethyl acetate (100 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (150 mL) at room temperature and treated with SiliaBond® thiol (SiliCycle, 1.35 mmol/g, 5 g, 6.75 mmol of activity). The mixture was stirred for 20 hours, then filtered through Celite. The filtrate was treated with Darco® activated carbon (500 mg) and stirred for 15 minutes before being filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was azeotroped with a 1:1 mixture of heptane and ethyl acetate to provide a white solid (9.9 g), which was triturated with a mixture of heptane (80 mL) and ethyl acetate (10 mL) at reflux, then cooled to room temperature and stirred for an additional 36 hours. Filtration provided the product as a white solid. Yield: 9.48 g, 25.0 mmol, 67%. LCMS *m/z* 380.0 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21-2.28 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.4-4.4 (v br m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

Example 5

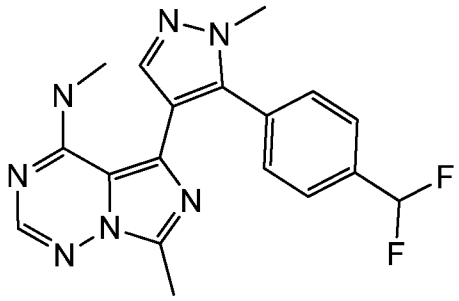
4-(Azetidin-1-yl)-5-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine



Synthesis of the title product was carried out according to the procedure for the synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine in Example 2, except that 2-bromo-5-chloropyridine was used in place of 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine. In this case, after the citric acid wash, the organic layer was dried, filtered and concentrated under reduced pressure to provide a pale yellow solid, which was then recrystallized from

methanol. The solid was dissolved in 2-methyltetrahydrofuran (300 mL), treated with silica gel and stirred for 18 hours. Darco® activated carbon (2 g) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes, at which time it was filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo* to provide the product as a white solid. Yield: 17.6 g, 46.2 mmol, 52%. LCMS *m/z* 381.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16-2.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.3-3.8 (v br m, 2H), 3.8-4.3 (v br m, 2H), 4.12 (s, 3H), 7.40 (dd, *J*=8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.81(s, 1H), 8.65 (dd, *J*=2.5, 0.7 Hz, 1H).

Example 6



5-{5-[4-(Difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

Step 1. Synthesis of 2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**C5**).

A. Synthesis of 1-bromo-4-(difluoromethyl)benzene. (Diethylamino)sulfur trifluoride (46 g, 0.29 mol) was added portion-wise over 20 minutes to a solution of 4-bromobenzaldehyde (37.7 g, 0.204 mmol) in dichloromethane (170 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 1 hour. It was then allowed to cool to room temperature, stirred for 18 hours, and slowly added over 30 minutes to a stirring solution of saturated aqueous sodium bicarbonate (377 mL) at 0 ºC. The biphasic mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 15 minutes. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 80 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (80 mL), dried over

magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to provide a golden oil. The reaction was repeated an additional 10 times on 60 gram batches of 4-bromobenzaldehyde (total starting material: 638 g, 3.45 mol), and the resulting oils were combined and purified by distillation (b.p. 102 ºC at 37 mm Hg) to provide the product as a colorless oil. Yield: 577.3 g, 2.79 mol, 81%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (t, *J*=56.3 Hz, 1H), 7.40 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H).

B. Synthesis of 2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (25.25 g, 34.5 mmol) was added in one portion to a degassed mixture of 1-bromo-4-(difluoromethyl)benzene (160 g, 0.77 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (392.5 g, 1.55 mol) and potassium acetate (303 g, 3.09 mol) in 1,4-dioxane (2.42 L), and the reaction was heated to 100 ºC for 18 hours. The mixture was then cooled to room temperature and filtered through Celite, washing with ethyl acetate (3 L). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a dark brown oil. The reaction was repeated an additional 3 times, on batches of 50 g, 160 g and 156 g of 1-bromo-4-(difluoromethyl)benzene (total starting material, 526 g, 2.54 mol), and the combined crude products were purified twice by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 3% ethyl acetate in heptane) to provide a yellow-white solid (803 g). This was recrystallized from methanol (1.6 L) at -20 ºC, and the filtrate was concentrated to one-half its original volume, cooled, and the resulting solid was collected by filtration. The combined solids (426 g) were recrystallized from heptane (500 mL) at -20 ºC, then melted and poured into methanol (200 mL) cooled in a methanol-ice bath. The mixture was broken up and filtered to yield **C5** as a solid. Yield: 250.7 g, 0.987 mmol, 39%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.37 (s, 12H), 6.65 (t, *J*=56.4 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.92 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H).

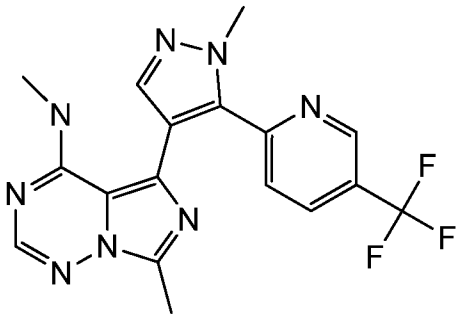
Step 2. Synthesis of 5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

[5-(5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (13.01 g, 40.38 mmol) and 2-[4-(difluoromethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-

dioxaborolane (12.75 g, 50.18 mmol) were combined in ethanol (126 mL), and the resulting slurry was treated with a solution of potassium phosphate (98%, 11.04 g, 50.97 mmol) in water (42 mL) and warmed to 70 ºC over 30 minutes while a vigorous nitrogen flow was applied through a bubbler. After addition of tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) (481 mg, 0.416 mmol), the reaction mixture was heated at reflux for 4 hours, then cooled to room temperature and stirred for an additional 16 hours. The mixture was filtered through a plug of cotton, and the filtrate was concentrated *in vacuo*, then reconcentrated with 2-methyltetrahydrofuran (2 x 150 mL). The residue was reconstituted in 2-methyltetrahydrofuran (150 mL) and extracted with aqueous hydrochloric acid (1 M, 70 mL, stirred for 20 minutes). The aqueous layer (pH ~2-3) was discarded. The organic layer was extracted twice with 1 M aqueous hydrochloric acid: first with 100 mL (stirring for 1 hour), then with 75 mL (stirring for 20 minutes). The 100 mL aqueous layer was back-extracted with 2-methyltetrahydrofuran (75 mL, stirred for 20 minutes) to remove a light yellow color; from this organic layer precipitated a solid, which was collected and rinsed with *tert*-butyl methyl ether to provide X-ray quality crystals. Single crystal X-ray analysis revealed this material to be the monohydrate of the hydrochloride salt of the product. The two hydrochloric acid layers were combined and treated with aqueous sodium hydroxide solution (5 M, 35.5 mL), which adjusted the pH to 6. The resulting mixture was extracted with 2-methyltetrahydrofuran (150 mL); the organic layer was passed through a plug of sodium sulfate (58 g) and concentrated *in vacuo* to a volume of roughly 150 mL. This yellow solution was treated with Darco® G-60 activated carbon (5.03 g), and spun on a rotary evaporator in a 50 ºC water bath for 1.5 hours. The warm solution was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting light yellow solid was treated with *tert*-butyl methyl ether (250 mL) and spun on a rotary evaporator in a 55 ºC water bath for 1 hour. Roughly 100 mL of solvent was removed using the rotary evaporator, and the resulting mixture was cooled to room temperature with stirring over 1 hour. The slurry was then cooled in an ice bath and stirred for an additional 30 minutes. The solids were collected by filtration and rinsed with chilled *tert*-butyl methyl ether (cooled in ice - saturated aqueous sodium chloride solution bath; 50

mL) to provide the product as a powdery white solid. Yield: 11.27 g, 30.51 mmol, 76%. LCMS *m/z* 370.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.65 (br s, 3H), 2.98 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.48-5.55 (m, 1H), 6.65 (t, *J*=56.3 Hz, 1H), 7.52 (br AB quartet, J_{AB}=8.4 Hz, Δv_{AB}=17.9 Hz, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H).

Example 7



N,7-Dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

Step 1. Synthesis of *N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (**C6**)

The product was synthesized in a manner similar to that described for the preparation of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine in Example 2, except that 1-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylmethanamine was utilized in place of azetidine hydrochloride, and the workup was modified somewhat: after the slurry was extracted with dichloromethane, the combined organic layers were washed with 1 N aqueous sodium hydroxide solution, washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo* and passed through a short column of silica gel (Eluant: 5% methanol in ethyl acetate). The eluant was concentrated under reduced pressure, and the resulting solid was washed with *tert*-butyl methyl ether followed by diethyl ether, to provide **C6**. Yield: 36.0 g, 99.1 mmol, 76%. LCMS *m/z* 364.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.67 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.82 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.07 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of *N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

N-(4-Methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (10.0 g, 27.5 mmol), 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (12.4 g, 54.9 mmol) and powdered potassium carbonate (11.4 g, 82.5 mmol) were combined in 1,4-dioxane (90 mL) and heated at reflux for 10 minutes. Allylpalladium chloride dimer (98%, 514 mg, 1.38 mmol) was added, and the reaction was heated for 22 hours at 160 ºC in a sealed tube capped with a Q-Tube™ (Q Labtech). The reaction was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in ethyl acetate, filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (Gradient: 50% to 100% ethyl acetate in heptane) provided a pale brown foam (7.85 g), which was crystallized from heptane (~100 mL) and ethyl acetate (~5 mL) to provide the product as a pale brown powder. Yield: 7.00 g, 13.8 mmol, 50%. LCMS *m/z* 509.1 (M+1). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (br s, 2H), 6.76 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.94 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.95-8.96 (m, 1H).

Step 3. Synthesis of *N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

N-(4-Methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (7.00 g, 13.8 mmol) was dissolved in dichloromethane (46 mL) and treated with trifluoroacetic acid (40 mL, 520 mmol) and methoxybenzene (99.7%, 7.0 mL, 64 mmol). The reaction mixture was heated at 40 ºC for 4 hours, then concentrated *in vacuo*. Aqueous 1 N sodium hydroxide solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated under reduced pressure to provide crude product (12 g), which was combined with the crude product from two additional runs of this reaction (total starting material: 18.09 g, 35.57 mmol). The combined material was dissolved in hot methanol, allowed to cool slightly, and treated with Darco® activated carbon (8 g); this mixture was heated for 1 hour at 50 ºC and filtered through Celite. The volume of the filtrate was

reduced, and the solution was left to crystallize for 18 hours. The resulting beige crystals were determined by ^{1}H NMR to contain residual methoxybenzene. Trituration with diethyl ether provided the product as a white solid. Combined yield: 8.73 g, 22.5 mmol, 63%. LCMS *m/z* 389.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.58 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.38 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 9.02-9.04 (m, 1H).

Alternate Preparation of *N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

Step 1. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-chloro-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

A mixture of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (10.00 g, 32.35 mmol) in toluene (100 mL) was treated with phosphorus oxychloride (9.05 mL, 97.1 mmol). After drop-wise addition of *N,N*-diisopropylethylamine (28.2 mL, 162 mmol), the mixture was heated at 105 ºC for 24 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature, and then was diluted with dichloromethane (20 mL) and added over 10 minutes to a solution comprised of triethylamine (30 mL), toluene (50 mL) and water (80 mL), while keeping the internal temperature below 36 ºC. After an additional 20 minutes of stirring, the phases were separated, and the aqueous layer (pH ~7) was extracted with toluene (100 mL). The combined organic layers were washed with aqueous citric acid solution (1 M, 150 mL), then washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the product as a solid. Yield: 9.80 g, 29.9 mmol, 92%. LCMS *m/z* 328.9 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

A solution of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-chloro-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (9.80 g, 29.9 mmol) in dichloromethane (100 mL) was treated with 1-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylmethanamine (4.52 g, 29.9 mmol). After stirring at room temperature for 10 minutes, the reaction was diluted with saturated aqueous sodium

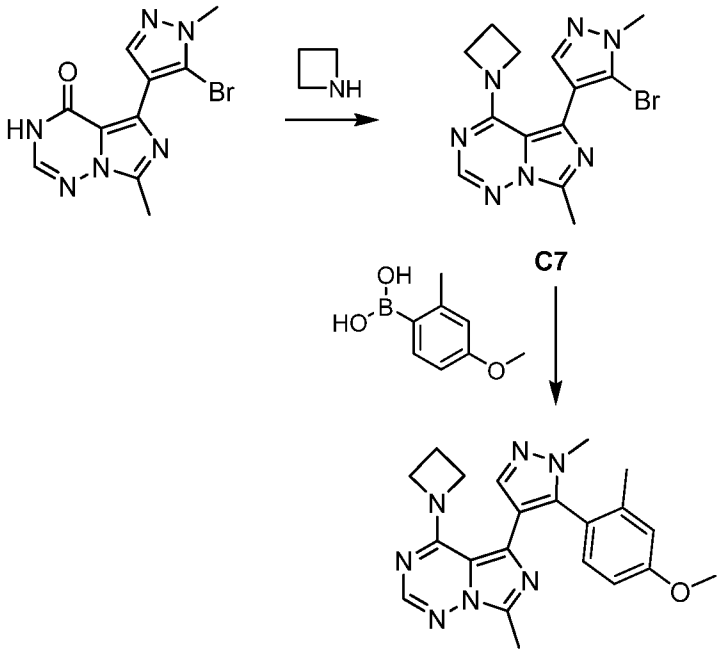
bicarbonate solution (100 mL) and stirred for an additional hour. The organic layer was then washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the product as a solid. Yield: 12.9 g, 29.2 mmol, 98%. LCMS *m/z* 443.9 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.67 (br s, 2H), 6.82 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.10 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

Step 3. Synthesis of *N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

A solution of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (3.35 g, 7.57 mmol) in tetrahydrofuran (75 mL) was cooled to -78 ºC and treated over 5 minutes with *n*-hexyllithium (2.3 M solution in hexane, 3.46 mL, 7.96 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes, and then treated in one portion with a -78 ºC solution of zinc chloride (99.5%, 1.30 g, 9.49 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). After stirring for 5 minutes at -78 ºC, the reaction was warmed to room temperature over 30 minutes. After addition of 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (2.57 g, 11.4 mmol), the reaction mixture was heated to 50 ºC, treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (99.9%, 87.9 mg, 0.076 mmol), and maintained at reflux for 4 hours. The reaction was cooled and concentrated *in vacuo*; the residue was dissolved in ethyl acetate and washed sequentially with water, saturated aqueous ammonium chloride solution, and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. After drying over magnesium sulfate, the product solution was filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) provided a pale yellow oil (2.3 g), which was crystallized from heptane to afford the product as a white powder. Yield: 1.58 g, 3.11 mmol, 41%. APCI *m/z* 509.5 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.54 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.34 (br s, 2H), 6.76 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.94 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.94-8.96 (m, 1H).

Example 8

4-(Azetidin-1-yl)-5-[5-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine



Step 1. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (**C7**)

A mixture of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (5.02 g, 16.2 mmol) and toluene (100 mL) was treated with phosphorus oxychloride (7.50 mL, 80.5 mmol) and heated to 45 ºC. *N,N*-Diisopropylethylamine (17.0 mL, 97.6 mmol) was added in four equal portions, waiting for the exotherm to subside before adding another portion. The reaction mixture was heated to 95 ºC for 42 hours, cooled to 35 ºC and added to an aqueous solution of potassium phosphate (2.5 M, 45.0 mL), also at 35 ºC, in four portions; during this addition the temperature rose to 63 ºC. The resulting mixture was filtered through Celite, which was then rinsed with additional toluene. The organic layer of the filtrate was washed with aqueous citric acid solution (0.57 M, 30 mL), then washed with saturated aqueous sodium chloride solution (25 mL) and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo* to a volume of approximately 100 mL. This was added to a solution of azetidine (2.34 g, 41.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL), and the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, at which time

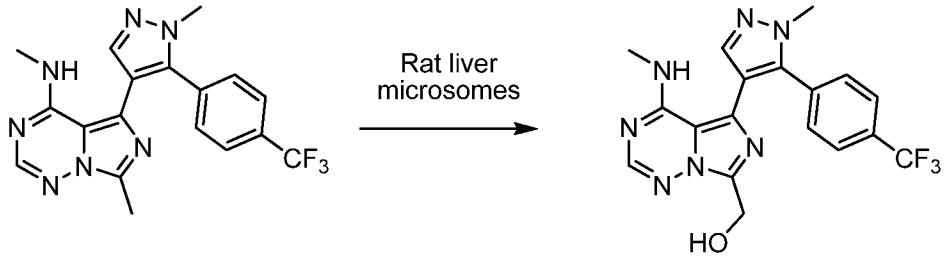
it was poured in four portions into an aqueous sodium bicarbonate solution (0.65 M, 125 mL) with vigorous stirring. The aqueous layer was extracted with toluene (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (25 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to a volume of approximately 75 mL. Heptane (100 mL) was added with vigorous stirring, and the mixture was granulated at room temperature for 2 hours, then cooled in an ice bath for 15 minutes. The resulting solid was collected by vacuum filtration to provide **C7**. Yield: 4.45 g, 12.8 mmol, 79%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.24-2.33 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.5-4.5 (v br m, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

4-(Azetidin-1-yl)-5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (200 mg, 0.574 mmol) was combined with (4-methoxy-2-methylphenyl)boronic acid (180 mg, 1.08 mmol), potassium phosphate dihydrate (98%, 571 mg, 2.25 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (99.9%, 65.9 mg, 0.057 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (12 mL) and heated in a microwave reactor at 150 ºC for 60 minutes. This reaction mixture was combined with crude reaction products from three other identical reactions, and poured into water. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with water, then with saturated aqueous sodium chloride solution. After drying over sodium sulfate, the organic extracts were filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Eluants: heptane / ethyl acetate / methanol mixtures, 90:15:10 followed by 60:30:10, 45:55:10, 30:70:10 ratios) provided the product as a solid. Combined yield: 508 mg, 1.30 mmol, 56%. LCMS *m/z* 390.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.08 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.8-4.2 (v br m, 4H), 6.72-6.76 (m, 2H), 7.17-7.24 (br m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).

Example 9

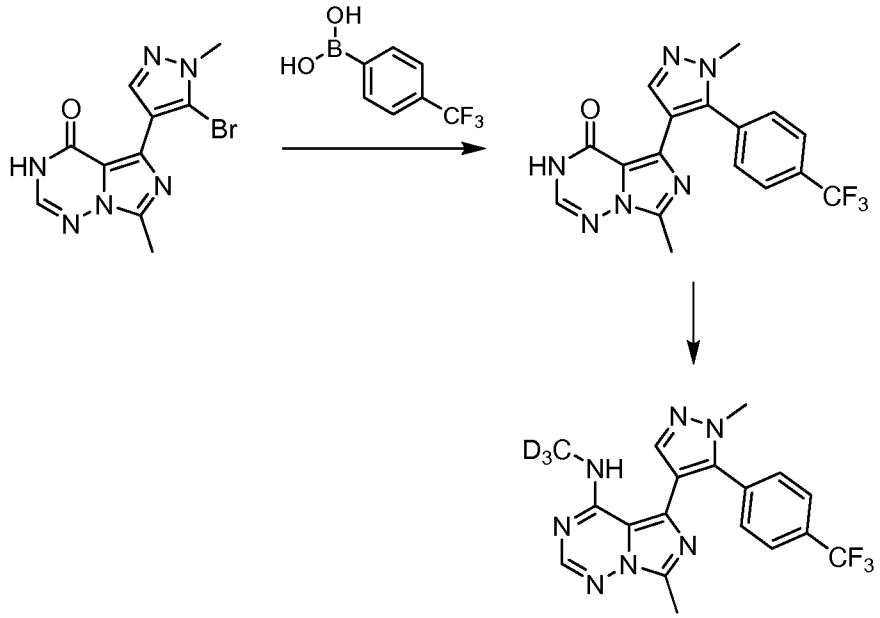
[4-(Methylamino)-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl]methanol



N,7-Dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine, at a substrate concentration of 50 µM, was incubated for 1 hour with rat liver microsomes and NADPH (1 mM) (21.1 mg/mL protein concentration; 25 mL incubation volume). Incubations were extracted with 4 volumes of acetonitrile. Following centrifugation at 3400 rpm, the supernatant was evaporated at 25 ºC in a Turbovap. The residue was reconstituted with 5% aqueous acetonitrile and subjected to preparative reverse-phase HPLC purification (Column: Zorbax Rx-C8 [Agilent], 250x9.6 mm, 5 µm; Mobile phase A: aqueous 5 mM ammonium formate, pH 3; Mobile phase B: acetonitrile; Gradient: 10% to 90% B; UV detection at 254 mm). The fractions containing the M+16 metabolite were dried down to provide the product as a solid. MS *m/z* 404 (M+H). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 2.71 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.68 (br q, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).

Example 10

7-Methyl-*N*-(methyl-d_3)-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine



Step 1. Synthesis of 7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one

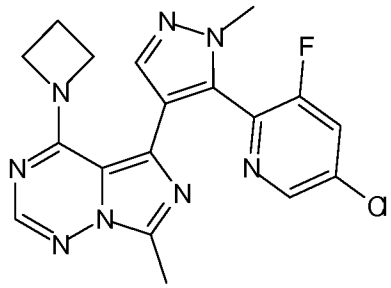
5-(5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (200 mg, 0.647 mmol), [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (96%, 128 mg, 0.647 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (60.1 mg, 0.052 mmol) and sodium carbonate (206 mg, 1.94 mmol) were combined in ethanol (4 mL) and subjected to microwave irradiation at 130 ºC for 45 minutes, then heated at 100 ºC for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic layers were concentrated *in vacuo* and purified via silica gel chromatography (Gradient: 50% to 100% [5% methanol / 5% triethylamine / 90% ethyl acetate] in heptane) to provide the product. Yield: 90 mg, 0.24 mmol, 37%. LCMS *m/z* 375.4 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.47 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.56 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H).

Step 2. Synthesis of 7-methyl-*N*-(methyl-d_3)-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

7-Methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one was converted to the product according to the general procedure for the synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-

yl)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazine in Example 2, except that methyl-d_3-amine was used in place of azetidine hydrochloride. In this case, the reaction was worked up via removal of solvent *in vacuo*, followed by addition of water and e xtraction with ethyl acetate. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% [5% methanol / 5% triethylamine / 90% ethyl acetate] in heptane) to afford the product as a gummy oil. Yield: 20 mg, 0.051 mmol, 42%. LCMS *m/z* 391.4 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.51 (br d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.70 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H)

Example 11



4-(Azetidin-1-yl)-5-[5-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

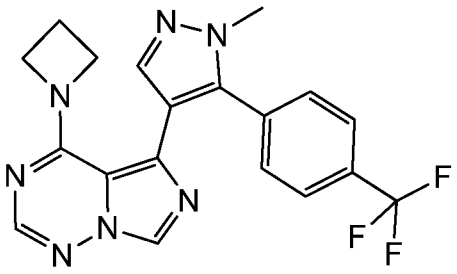
Step 1. Synthesis of 5-chloro-3-fluoro-2-(trimethylstannyl)pyridine

2,5-Dichloro-3-fluoropyridine (98%, 254 mg, 1.50 mmol) was dissolved in anhydrous 1,4-dioxane (10 mL) in a sealable tube. Hexamethyldistannane (99%, 0.346 mL, 1.65 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (99%, 138 mg, 0.195 mmol) and triphenylarsine (97%, 47.4 mg, 0.150 mmol) were added; the tube was then flushed with nitrogen, sealed and heated at 80 ºC for 16 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was chromatographed twice on basic alumina (Gradient: 0% to 20% ethyl acetate in heptane), affording the product. Yield: 390 mg, 1.32 mmol, 88%. LCMS *m/z* 296.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.34-0.49 (m, 9H), 7.29 (dd, *J*=6.5, 1.9 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J*=2.0, 2.0 Hz, 1H).

Step 2. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

4-(Azetidin-1-yl)-5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (35 mg, 0.10 mmol) and 5-chloro-3-fluoro-2-(trimethylstannyl)pyridine (59.5 mg, 0.202 mmol) were combined in toluene (1 mL) in a sealable tube and treated with dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (99%, 3.50 mg, 0.0050 mmol). The tube was sealed, and the reaction mixture was heated at 120 ºC for 24 hours. The reaction was cooled, filtered through Celite and the pad was washed with ethyl acetate. After removal of solvent from the filtrate under reduced pressure, the residue was purified via silica gel chromatography (Eluant: 1% methanol in ethyl acetate) to provide the product as a solid. Yield: 20 mg, 0.050 mmol, 50%. LCMS *m/z* 399.1 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21-2.30 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.86-4.14 (br m, 4H), 3.98 (s, 3H), 7.40 (dd, *J*=9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H).

Example 12



4-(Azetidin-1-yl)-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, trifluoroacetate salt

Step 1. Synthesis of methyl 2-{[(4-methoxybenzyl)amino]methylene}hydrazine carboxylate.

Methyl 2-(ethoxymethylene)hydrazinecarboxylate (prepared according to the method of N. Shao *et al., Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6743-6746; 5.00 g, 34.2 mmol) and 4-methoxybenzylamine (4.44 mL, 34.2 mmol) were dissolved in ethanol (20 mL), and the reaction was heated to 50 ºC for 2 hours, then allowed to stir at room temperature for 18 hours. Filtration provided the product as a solid. Yield: 4.80 g, 20.2

mmol, 59%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.69 (br s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.27 (br s, 2H), 6.80 and 7.62 (2 br s, 1H), 6.89 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.19-7.28 (br m, 2H).

Step 2. Synthesis of methyl 2-[2-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl]-2-formylhydrazinecarboxylate.

Methyl 2-{[(4-methoxybenzyl)amino]methylene}hydrazinecarboxylate (3.28 g, 13.8 mmol), 2-bromo-1-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)ethanone (3.90 g, 13.8 mmol) and sodium carbonate (1.16 g, 13.8 mmol) were combined in a mixture of *N,N*-diisopropylethylamine (99.5%, 2.30 mL, 13.8 mmol) and acetonitrile (30 mL). The reaction was heated at 80 ºC for 18 hours, at which time water was added, and heated was continued for 10 minutes. After removal of solvent *in vacuo*, the aqueous residue was partitioned between water and ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 100 mL), and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) provided the product (1.20 g), contaminated with some impurities. This material was taken directly to the following step. LCMS *m/z* 319.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ, product peaks: 3.74 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.82 (br s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

Step 3. Synthesis of methyl [4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate.

Methyl 2-[2-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoethyl]-2-formylhydrazine carboxylate (1.20 g, 3.76 mmol) was mixed with ammonium acetate (1.16 g, 15.0 mmol), formamide (4 mL) and acetonitrile (5 mL). The reaction was heated to 130 ºC, and the acetonitrile was allowed to boil off for 10 minutes. Heating was continued for an additional 4 hours. After addition of water, the crude mixture was extracted eight times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*; purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% [10% methanol in ethyl acetate] in heptane) afforded the product as a pinkish solid. Yield: 800 mg, 2.67 mmol, 19% over two steps. LCMS *m/z* 299.8 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.80 (br s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.52 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H).

Step 4. Synthesis of 4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-amine.

A mixture of methyl [4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate (400 mg, 1.33 mmol) and aqueous sodium hydroxide solution (1 M, 1.33 mL, 1.33 mmol) was heated at 100 ºC for 18 hours. After cooling, the aqueous mixture was extracted five times with 2-butanol, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the product as a beige solid. Yield: 310 mg, 1.28 mmol, 96%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.89 (s, 3H), 7.46 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

Step 5. Synthesis of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one.

Formamidine acetate (98%, 132 mg, 1.24 mmol) and 4-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-amine (300 mg, 1.24 mmol) were combined in 2-butanol (10 mL) and heated at 110 ºC for 3 hours. Additional formamidine acetate (98%, 132 mg, 1.24 mmol) was added, and heating was continued for an additional 18 hours. After the reaction cooled, water and ethyl acetate were added. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the intermediate amidine as a white solid (260 mg, 0.966 mmol). LCMS *m/z* 269.1 (M+1). This was dissolved in 1,4-dioxane (4 mL) and treated with 1,1'-carbonylbis(1*H*-1,2,4-triazole) (212 mg, 1.16 mmol); the reaction was heated at 70 ºC for 18 hours, then concentrated under reduced pressure. After addition of dichloromethane and methanol to the residue, the mixture was filtered, and the filtrate was applied to a silica gel column and eluted (Gradient: 0% to 100% [90:5:5 ethyl acetate/triethylamine/methanol] in heptane) to afford the product. Yield: 55 mg, 0.19 mmol, 19%. LCMS *m/z* 295.0 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.95 (s, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Step 6. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (**C8**).

Phosphorus oxychloride (0.046 mL, 0.503 mmol) was added to a mixture of 5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (50 mg, 0.17 mmol) in toluene (1 mL). After addition of *N,N*-diisopropylethylamine (99.5%, 0.149 mL,

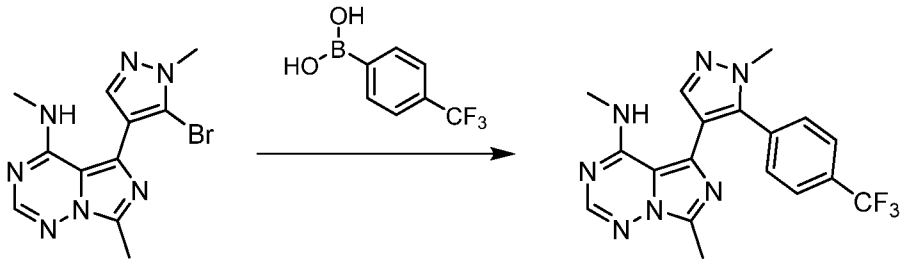
0.84 mmol), the reaction was allowed to stir at room temperature for 18 hours. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was dissolved in dichloromethane and treated with azetidine (0.023 mL, 0.34 mmol). After 66 hours, the reaction was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 10% methanol in ethyl acetate) to provide **C8**. Yield: 25 mg, 0.075 mmol, 44%. LCMS *m/z* 336.1 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.26-2.34 (m, 2H), 3.5-4.4 (v br m, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

Step 7. Synthesis of 4-(azetidin-1-yl)-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, trifluoroacetate salt

4-(Azetidin-1-yl)-5-(5-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine (15 mg, 0.045 mmol), [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (9.50 mg, 0.0500 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (4.6 mg, 0.0040 mmol) and sodium carbonate (9.5 mg, 0.090 mmol) were combined in ethanol (4 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 18 hours. After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo* and purified via reversed-phase HPLC (Column: Waters Sunfire C18, 19x100 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% TFA in acetonitrile (v/v); Gradient: 5% to 100% B). Yield: 4.5 mg, 0.011 mmol, 24%. Retention time: 2.32 minutes (Column: Waters Atlantis dC18, 4.6x50 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% TFA in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% TFA in acetonitrile (v/v); Gradient: linear, 5% to 95% B over 4.0 minutes; Flow rate: 2 mL/minute). LCMS *m/z* 400.2 (M+1).

Method A

Suzuki reaction under microwave conditions: alternate synthesis of *N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

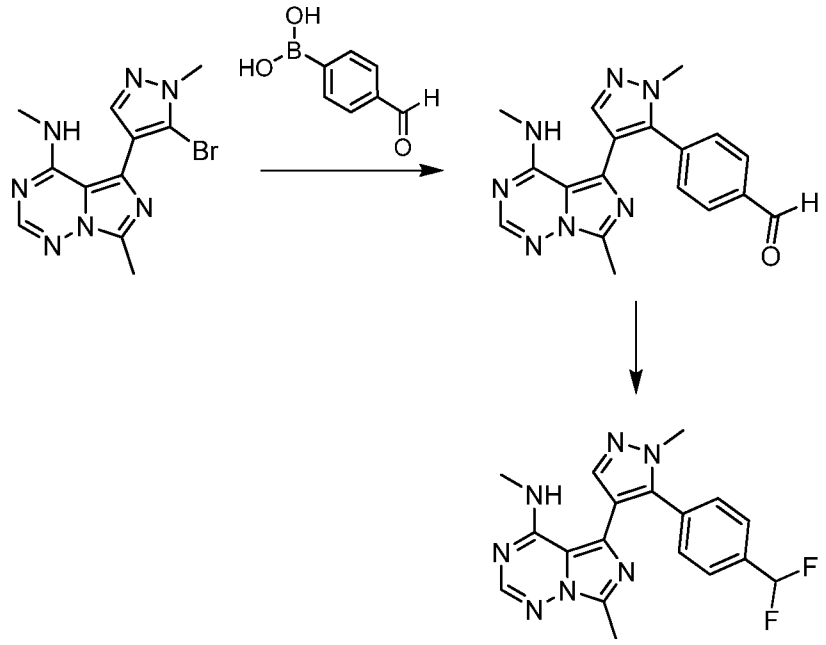


5-(5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (500 mg, 1.55 mmol), [4-(trifluoromethyl)phenyl]boronic acid (590 mg, 3.11

mmol), sodium carbonate (329 mg, 3.10 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (179 mg, 0.155 mmol) and ethanol (10 mL) were combined in a microwave vessel. The reaction was subjected to microwave irradiation at 130 ºC for 45 minutes at 200W. The reaction was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Eluant: 20% tetrahydrofuran in dichloromethane) provided the product as a light yellow solid. Yield: 423 mg, 1.13 mmol, 73%. LCMS *m/z* 388.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.62 (s, 3H), 2.99 (d, *J*=4.9 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.46-5.53 (m, 1H), 7.60 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, Δv_{AB}=48 Hz, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

Method B

Fluorination of carbonyl group: alternate synthesis of 5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine



Step 1. Synthesis of 4-{1-methyl-4-[7-methyl-4-(methylamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}benzaldehyde

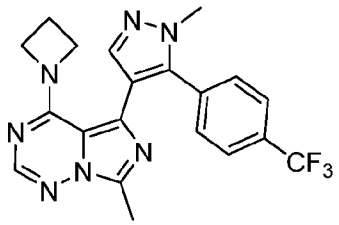
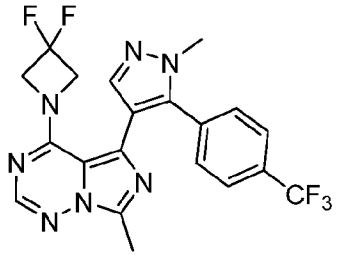
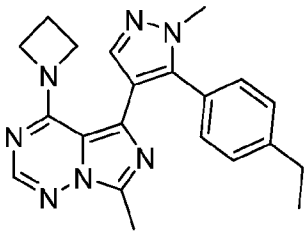
5-Bromo-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine (1.18 g, 3.66 mmol), (4-formylphenyl)boronic acid (604 mg, 4.03 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (423 mg, 0.366 mmol) and sodium carbonate (776 mg, 7.32 mmol) were combined in ethanol (20 mL), and the reaction mixture was

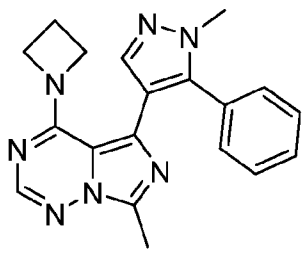
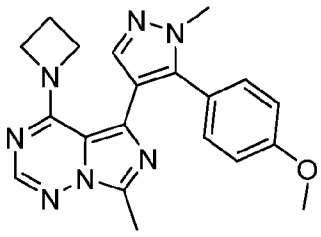
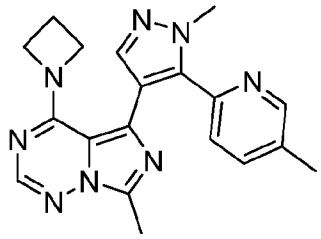
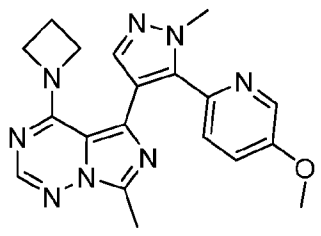
heated at reflux for 18 hours. After cooling, solvent was removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% [18:1:1 ethyl acetate / methanol / triethylamine] in heptane) provided the crude product (900 mg), which was taken directly to the next step. LCMS *m/z* 348.2 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), product peaks only: δ 2.57 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.51 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=8.5 Hz, 2H), 9.98 (s, 1H).

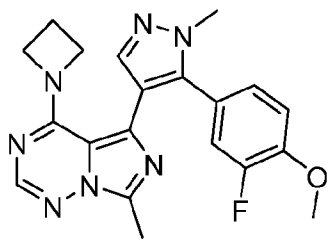
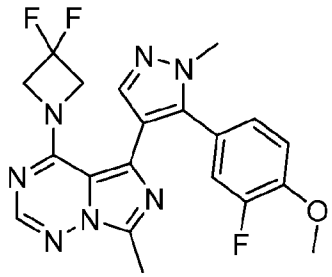
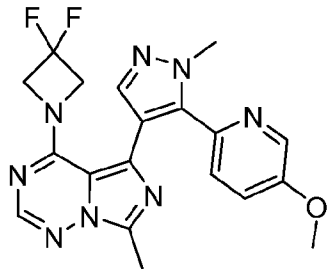
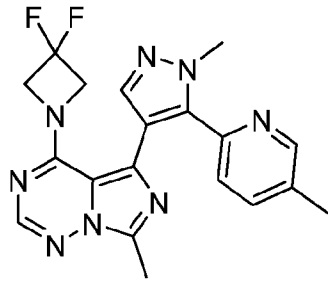
Step 2. Synthesis of 5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine

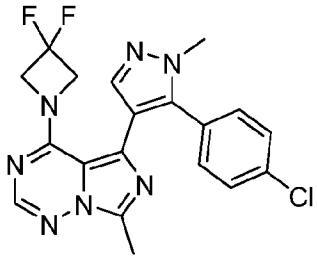
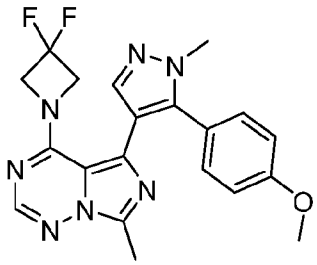
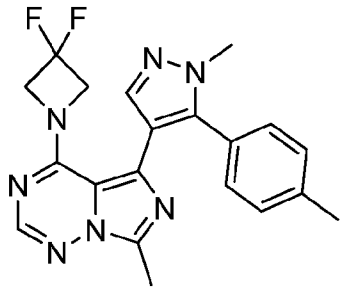
4-{1-Methyl-4-[7-methyl-4-(methylamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}benzaldehyde (from the previous step, 900 mg) was dissolved in dichloromethane (8.6 mL) and treated with (diethylamino)sulfur trifluoride (0.34 mL, 2.6 mmol). After the reaction had stirred for 18 hours, additional (diethylamino)sulfur trifluoride (0.40 mL, 3.0 mmol) was added, and stirring was continued for 3 hours. One more charge of (diethylamino)sulfur trifluoride (0.40 mL, 3.0 mmol) was followed by 1 hour of stirring. The reaction was then diluted with dichloromethane and aqueous sodium bicarbonate solution, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 400 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*; purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% {18:1:1 ethyl acetate / methanol / triethylamine} in heptane) provided the product as a beige foam. Yield: 370 mg, 1.00 mmol, 27% over 2 steps. LCMS *m/z* 370.1 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.76 (t, *J*=56.1 Hz, 1H), 7.50 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, Δv_{AB}=54 Hz, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H).

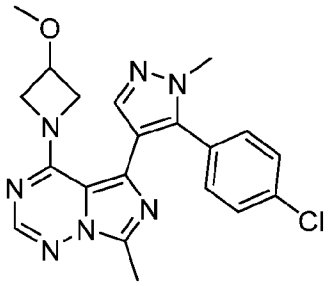
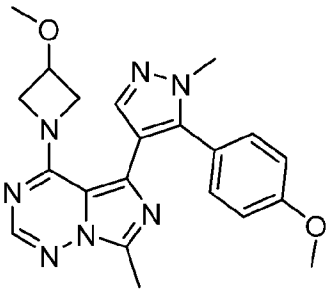
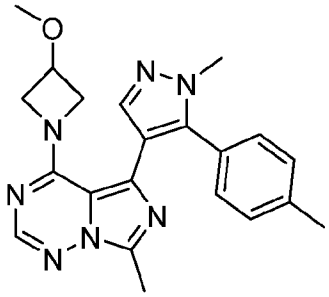
Table 1

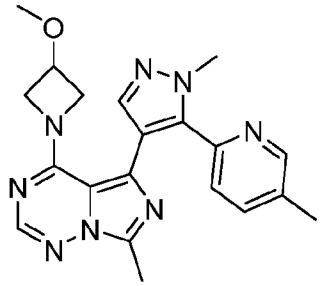
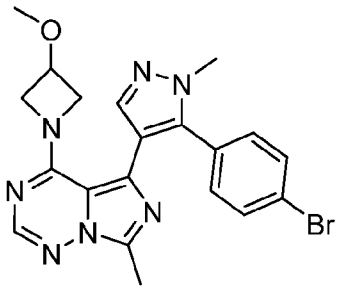
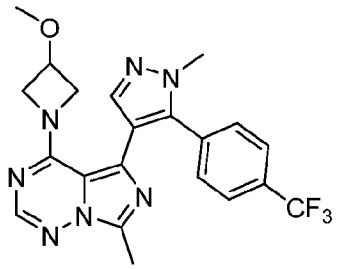
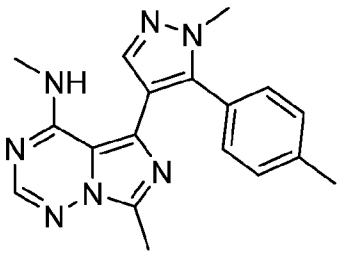
Ex No	Structure	Method of Prep; starting material	IUPAC Name	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); LCMS, observed ion *m/z* (M+1) or HPLC retention time (minutes); MS observed ion *m/z* (M+1) (unless otherwise indicated)
13		Ex 1	4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.22-2.31 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.5-4.4 (v br m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.55 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.65 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); 414.5
14		Ex 1	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.08-4.21 (br m, 4H), 7.53 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.66 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (s, 1H); 450.5
15		Ex 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-ethylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1.22 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.64 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 3.5-3.9 (v br m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.9-4.3 (v br m, 2H), 7.18 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.27 (br d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H),

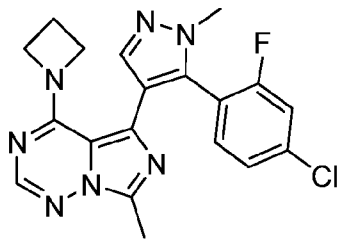
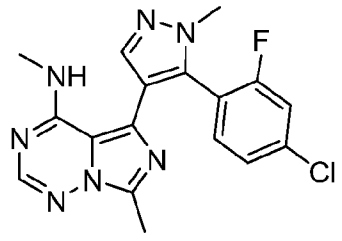
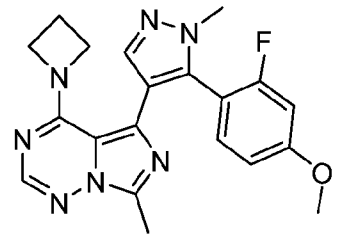
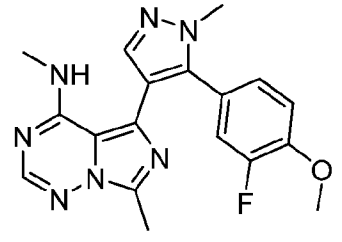
				7.77 (s, 1H); 374.1
16		Ex 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-(1-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.20-2.27 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.5-3.9 (v br m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.9-4.3 (v br m, 2H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (s, 1H); 346.1
17		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.17-2.27 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.5-4.3 (v br m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.86 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.27 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); 376.1
18		Ex 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.15-2.24 (m, 2H), 2.34 (br s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.5-3.8 (v br m, 2H), 3.9-4.2 (v br m, 2H), 4.11 (s, 3H), 7.25-7.28 (m, 1H, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.51-8.53 (br s, 1H); 361.5
19		Ex 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(5-methoxypyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.16-2.24 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.5-3.8 (v br m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.9-4.2 (v br m, 2H), 4.09 (s, 3H), 7.05 (dd, *J*=8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.38 (d, *J*=2.9 Hz, 1H); 377.5

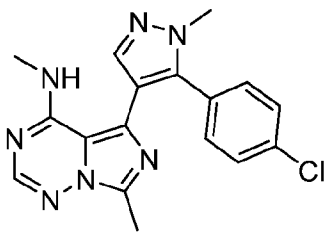
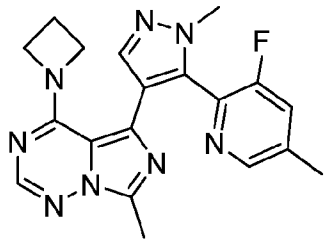
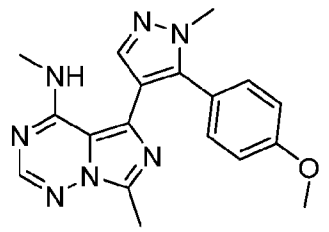
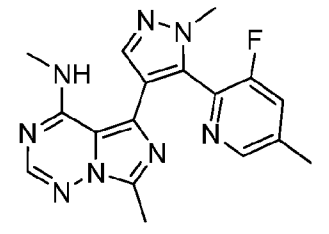
20		Ex 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.24-2.32 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.5-3.9 (v br m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.9-4.3 (v br m, 2H), 6.95 (dd, *J*=8.9, 8.5 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.83 (s, 1H); APCI *m/z* 394.2 (M+1)
21		Ex 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-5-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.68 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.07-4.24 (br m, 4H), 6.95 (dd, *J*=8.6, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J*=8.5, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=11.7, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.86 (s, 1H)
22		Ex 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-5-[5-(5-methoxypyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.07-4.23 (br m, 4H), 7.06 (dd, *J*=8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.66 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.39 (br d, *J*=3.0 Hz, 1H); 413.5
23		Ex 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-	2.34 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.05-4.22 (v br m, 4H), 4.10 (s, 3H), 7.24-7.27 (m, 1H, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H),

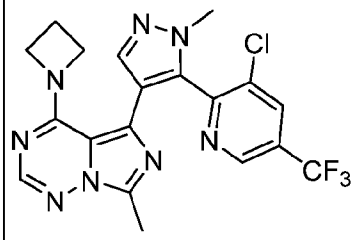
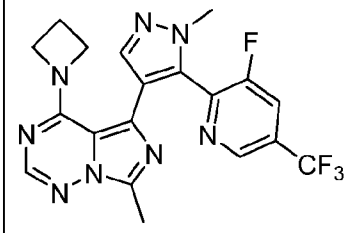
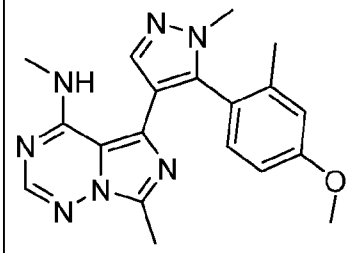
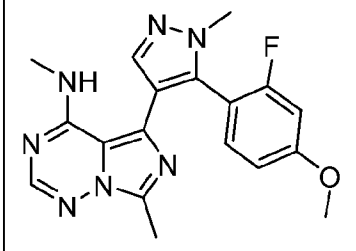
			yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	8.52-8.54 (m, 1H); 397.5
24		Ex 2[1]; **C1**	5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.06-4.22 (br m, 4H), 7.33 (br AB quartet, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=26.4 Hz, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); APCI *m/z* 416.3, 418.4 (M+1)
25		Ex 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-5-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.03-4.24 (br m, 4H), 6.89 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.25 (br d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (s, 1H); APCI *m/z* 412.4 (M+1)
26		Ex 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.35 (br s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.03-4.25 (br m, 4H), 7.19 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=16 Hz, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (s, 1H); 396.1

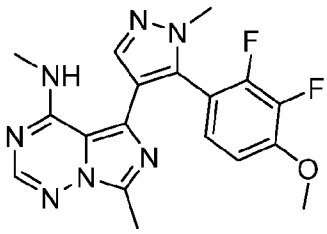
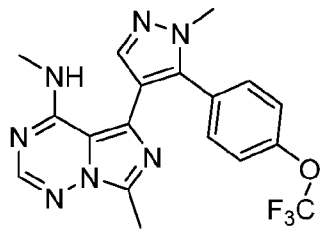
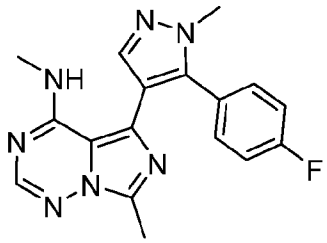
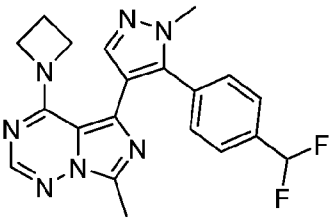
27		Ex 2[1]; **C1**	5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), characteristic peaks: 2.64 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.33 (AB quartet, J_{AB}=8.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.5 Hz, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H); 410.6
28		Ex 2[1]; **C1**	4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-5-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), characteristic peaks: 2.65 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.09-4.12 (m, 1H), 6.88 (br d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H, assumed; partially obscured by solvent peak), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); 406.6
29		Ex 2[1]; **C1**	4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); 390.6

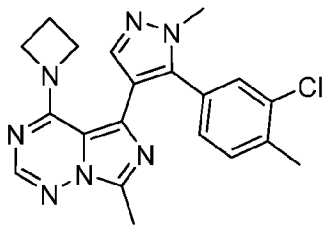
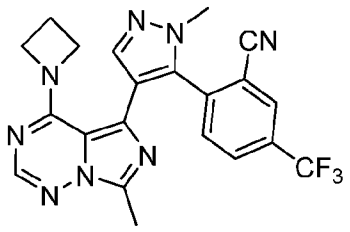
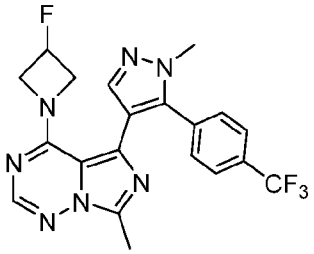
30		Ex 2[1]; **C1**	4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.33 (br s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H); 391.6
31		Ex 2[1]; **C1**	5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.64 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (s, 1H); 454.6
32		Ex 2[1]; **C1**	4-(3-methoxyazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.65 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.10-4.13 (m, 1H), 7.52 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.64 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); 444.6
33		Ex 8[2]; **C4**	*N*,7-dimethyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.36 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.89 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.40-5.45 (m, 1H), 7.20 (br AB quartet, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=18.3 Hz, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (s,

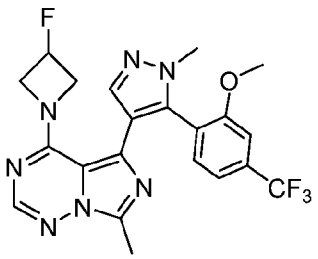
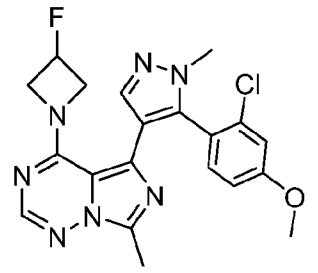
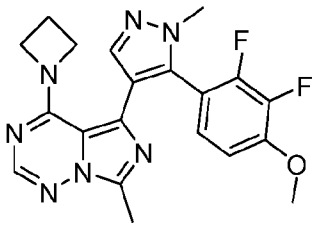
			amine	1H); 334.5
34		Ex 10; **C3**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.23-2.32 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.6-4.3 (v br m, 4H), 3.85 (d, *J*=1.4 Hz, 3H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.37 (dd, *J*=10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.74 (s, 1H); 398.4, 400.4
35		Ex 10; **C3**	5-[5-(4-chloro-2-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.55 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.85 (d, *J*=1.2 Hz, 3H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.35 (dd, *J*=10, 2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H); 372.4
36		Ex 10[3]; **C3**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.22-2.31 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.6-3.9 (v br m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (br s, 3H), 4.0-4.3 (v br m, 2H), 6.71 (dd, *J*=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=8.6, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); 394.3
37		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5	2.63 (s, 3H), 2.97 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.46-5.51 (m, 1H), 6.96 (dd, *J*=8.7, 8.5 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (s,

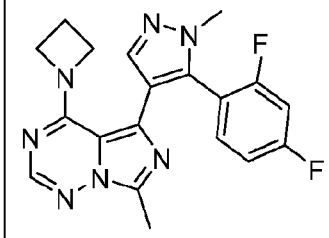
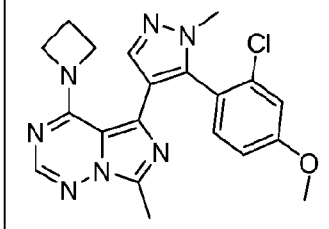
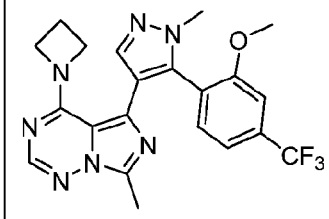
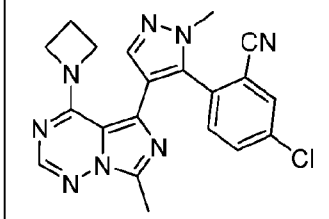
			,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	1H); 368.2
38		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.61 (s, 3H), 2.97 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.45-5.51 (m, 1H), 7.33 (AB quartet, J_{AB}=8.8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.4 Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); 354.0
39		Ex 11; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(3-fluoro-5-methylpyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.19-2.28 (m, 2H), 2.38 (br s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.8-4.1 (br m, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.15 (br d, *J*=10 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H); 379.2
40		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.63 (s, 3H), 2.90 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.42-5.49 (m, 1H), 6.90 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.26 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H); 350.1
41		Ex 11; **C4**	5-[5-(3-fluoro-5-methylpyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.39 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.95 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.87-5.93 (m, 1H), 7.21 (br d, *J*=10 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H); 353.1

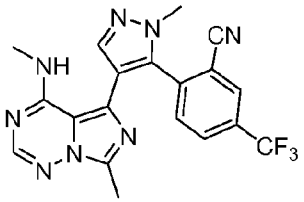
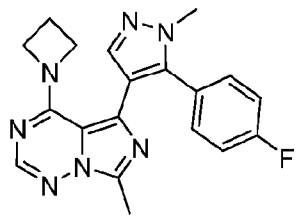
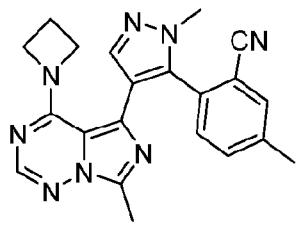
42		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.24-2.31 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95-4.07 (br m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (br d, *J*=1.7 Hz, 1H), 8.89-8.91 (m, 1H); 449.0
43		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.22-2.31 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.86-4.08 (br m, 4H), 4.03 (s, 3H), 7.59 (dd, *J*=9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H); 433.1
44		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(4-methoxy-2-methylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.03 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.99 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.52-5.57 (m, 1H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.16 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (s, 1H); 364.1
45		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.63 (s, 3H), 2.94 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 5.44-5.51 (m, 1H), 6.64 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=11.9, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H);

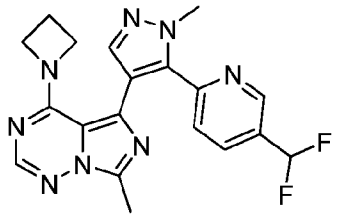
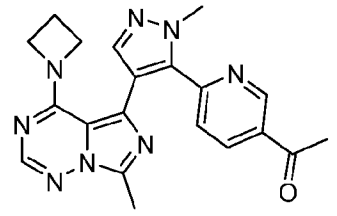
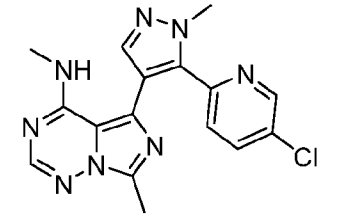
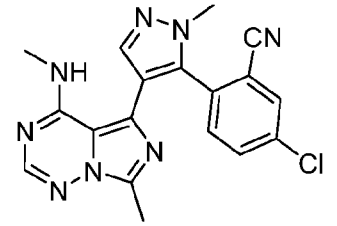
				368.2
46		Ex 8[2]; **C4**	5-[5-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.63 (s, 3H), 2.98 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.86 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.43-5.49 (m, 1H), 6.71 (ddd, *J*=8.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (ddd, *J*=8.8, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H); 386.2
47		Method A; **C4**	*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.62 (s, 3H), 2.98 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.44-5.51 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.44 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.89 (s, 1H); 404.1
48		Ex 7; **C1**[4]	5-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.63 (s, 3H), 2.97 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.46-5.53 (m, 1H), 7.09 (dd, *J*=8.7, 8.6 Hz, 2H), 7.34 (br dd, *J*=8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); 338.1
49		Method B; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.24-2.33 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.6-3.9 (v br m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.9-4.2 (v br m, 2H), 6.76 (t, *J*=56.1 Hz,

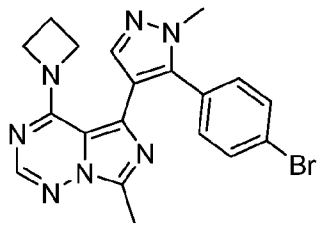
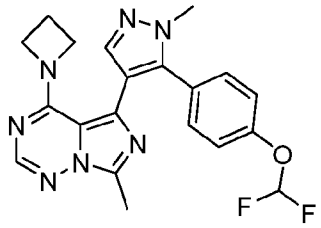
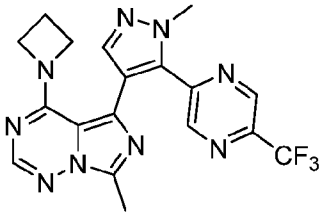
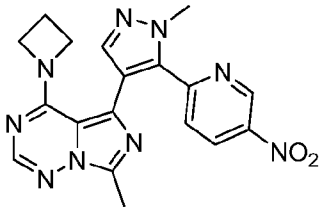
			7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	1H), 7.53 (br AB quartet, J_{AB}=8 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=32 Hz, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.72 (s, 1H); 396.5
50		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(3-chloro-4-methylphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 2.21-2.30 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.4-4.3 (v br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.14 (dd, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); 394.1
51		Ex 8[5,6]; **C7**	2-{4-[4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl}-5-(trifluoromethyl)benzonitrile	2.27-2.35 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.9-4.1 (br m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H); 439.1
52		Method A; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.71 (s, 3H), 3.8-4.0 (br m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.0-4.3 (br m, 2H), 5.13-5.33 (m, J_{HF}=57.0 Hz, 1H), 7.62 (AB quartet, J_{AB}=8.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=35.7 Hz, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); GCMS *m/z* 431 (M)

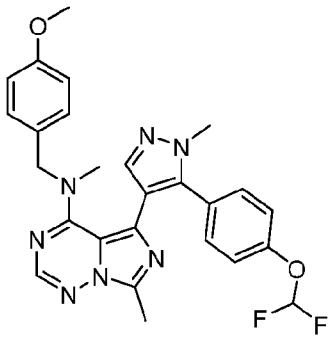
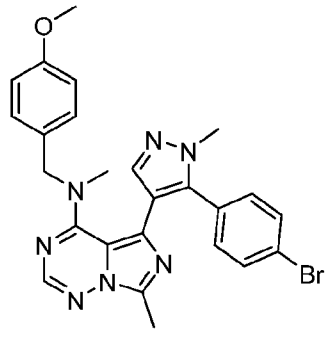
53		Ex 8; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-5-{5-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.64 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (br s, 3H), 3.9-4.5 (v br m, 4H), 5.11-5.31 (m, J_{HF}=57.3 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.18 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.41 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); 462.2
54		Ex 8; **C3**	5-[5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.95 (br s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.9-4.7 (v br m, 4H), 5.16-5.38 (m, J_{HF}=56 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H); 428.1
55		Method A; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.21-2.30 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.4-4.4 (v br m, 4H), 3.84 (d, *J*=1.6 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.68 (ddd, *J*=8.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J*=8.8, 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (s, 1H); 412.1

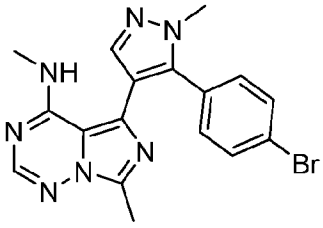
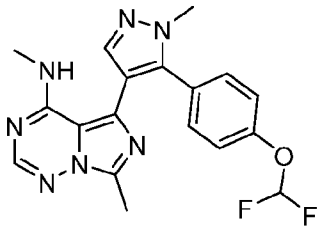
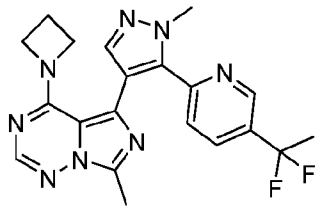
56		Method A; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(2,4-difluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.22-2.32 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.5-4.4 (v br m, 4H), 3.84 (d, *J*=0.8 Hz, 3H), 6.97 (ddd, *J*=8.4, 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J*=10.4, 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H); 382.2
57		Ex 8; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(2-chloro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.20-2.29 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.6-4.3 (br m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.77 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); APCI *m/z* 410.3, 412.4 (M+1)
58		Ex 8; **C7**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	Characteristic peaks: 2.28-2.48 (br m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.83-3.93 (br m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.37 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H); 444.1
59		Ex 8[5,7]; **C7**	2-{4-[4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1-methyl-	2.26-2.35 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.84-4.20 (br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.58 (br s, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.80 (s, 1H); 405.1

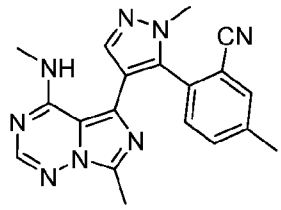
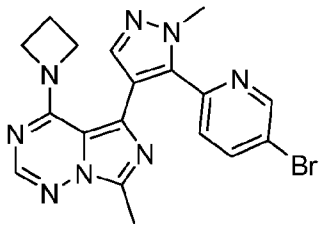
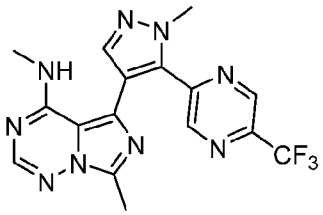
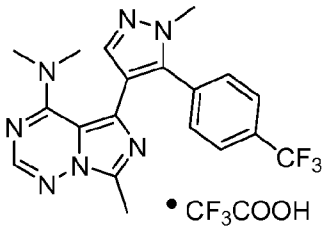
			1*H*-pyrazol-5-yl}-5-chlorobenzonitrile	
60		Ex 8[5,6]; **C4**	2-{1-methyl-4-[7-methyl-4-(methylamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}-5-(trifluoromethyl)benzonitrile	2.54 (s, 3H), 3.07 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.56-5.62 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (br d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.92 (br dd, *J*=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H); 413.1
61		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.20-2.29 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.4-4.3 (v br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (dd, *J*=8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.36 (br dd, *J*=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.79 (s, 1H); 364.1
62		Ex 2[8]; **C2**	2-{4-[4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl}-5-methylbenzonitrile	2.24-2.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.7-4.2 (v br m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.36 (br dd, *J*=8, 1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H); 385.2

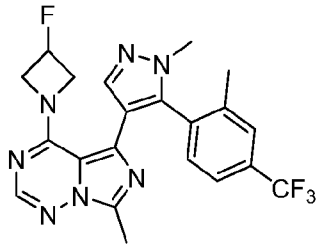
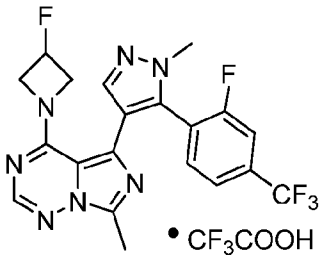
63		Ex 2[9]; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[5-(difluoromethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.14-2.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.4-3.8 (br m, 2H), 3.8-4.3 (br m, 2H), 4.16 (s, 3H), 6.71 (t, *J*=55.8 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H); 397.2
64		Ex 2[10]; **C2**	1-(6-{4-[4-(azetidin-1-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl}pyridin-3-yl)ethanone	2.15-2.24 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.4-3.8 (v br m, 2H), 3.8-4.3 (v br m, 2H), 4.18 (s, 3H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 9.22 (br d, *J*=2.2 Hz, 1H); 389.3
65		Ex 7; **C6**	5-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.68 (s, 3H), 2.92 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.46-5.52 (m, 1H), 7.46 (dd, *J*=8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.66 (dd, *J*=2.5, 0.7 Hz, 1H); 355.1
66		Ex 8[5,7]; **C4**	5-chloro-2-{1-methyl-4-[7-methyl-4-(methylamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-	2.56 (s, 3H), 3.05 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.54-5.60 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H);

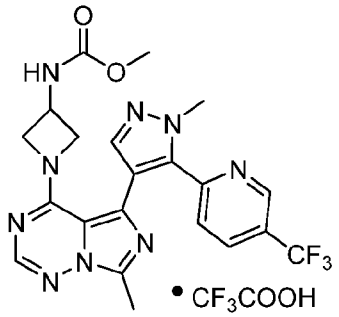
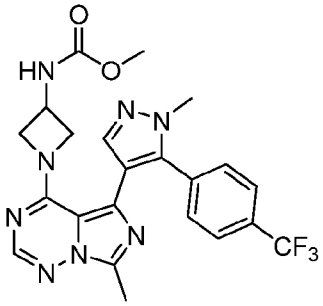
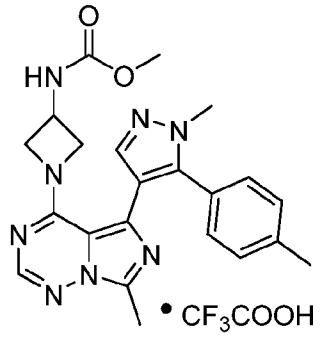
			yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}benzonitrile	379.1
67		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.19-2.28 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.1-4.3 (v br m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.25 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); 426.1
68		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.19-2.28 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.3-4.4 (v br m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.51 (t, *J*=73.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.39 (br d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H); 412.2
69		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.18-2.27 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.4-4.2 (v br m, 4H), 4.21 (s, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.92 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 9.00 (d, *J*=1.2 Hz, 1H); 416.2
70		Ex 2; **C2**	4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(5-nitropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazol-	2.18-2.26 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.3-4.3 (v br m, 4H), 4.21 (s, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.34 (dd, *J*=8.7, 2.7 Hz,

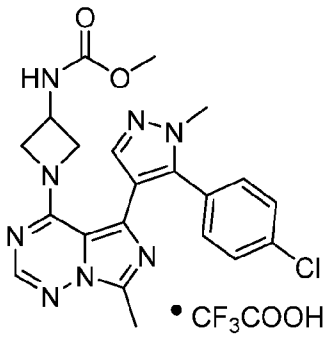
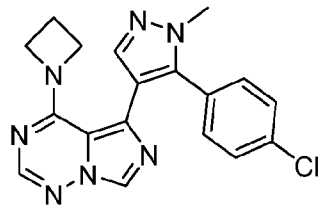
			4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	1H), 9.50 (dd, *J*=2.6, 0.7 Hz, 1H); 392.2
71		Ex 7; **C6**	5-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.66 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.46 (br s, 2H), 6.51 (t, *J*=73.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H); 506.4
72		Ex 7; **C6**	5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-(4-methoxybenzyl)-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.67 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.80 (d, *J*=7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=7 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=7 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H); 520.2

73		Ex 7; Ex 72	5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.60 (s, 3H), 2.95 (d, *J*=4.9 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.42-5.50 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); 400.1
74		Ex 7; Ex 71	5-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.61 (s, 3H), 2.96 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.43-5.50 (s, 1H), 6.53 (t, *J*=73.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H); 386.2
75		Method B; Ex 64	4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[5-(1,1-difluoroethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	1.96 (t, *J*=18.2 Hz, 3H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.4-3.9 (br m, 2H), 3.9-4.3 (br m, 2H), 4.16 (s, 3H), 7.54 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (br d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.83-8.85 (m, 1H); 411.2

76		Ex 8[5,11]; **C4**	5-methyl-2-{1-methyl-4-[7-methyl-4-(methylamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-yl]-1*H*-pyrazol-5-yl}benzonitrile	2.42 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.04 (d, *J*=5.1 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.55-5.61 (m, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H); 359.1
77		Footnote 12; Ex 70	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.16-2.25 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.4-3.8 (v br m, 2H), 3.8-4.3 (v br m, 2H), 4.12 (s, 3H), 7.35 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=2.3 Hz, 1H); 427.2
78		Ex 7; **C6**	*N*,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine	2.66 (s, 3H), 3.02 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 5.48-5.54 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.99-9.01 (m, 2H); 390.1
79		Ex 12[14]; **C3**	*N*,*N*,7-trimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-	2.34[15]; 402.3

			yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine, trifluoroacetate salt	
80		Ex 12[5,6,14]; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.61[15]; 446.3
81		Ex 12[14]; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-5-{5-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, trifluoroacetate salt	2.53[15]; 450.3

82		Ex 2; **C1**[13,14]	methyl [1-(7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl) pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl)azetidin-3-yl]carbamate, trifluoroacetate salt	2.14[15]; 488.3
83		Ex 82; **C1**	methyl [1-(7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl) phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl)azetidin-3-yl]carbamate	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): 2.57 (s, 3H), 3.4-4.6 (v br m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.29-4.39 (m, 1H), 7.59 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.70 (br d, *J*=8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H) 7.75 (s, 1H); 487.2
84		Ex 82[14]; **C1**	methyl (1-{7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}azetidin-3-	2.05[15]; 433.4

			yl)carbamate, trifluoroacetate salt	
85		Ex 82[14]; **C1**	methyl (1-{5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}azetidin-3-yl)carbamate, trifluoroacetate salt	2.16[15]; 453.3, 455.3
86		Ex 12[14]; **C8**	4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine	2.21[15]; 366.0, 368.0

1. Palladium(II) acetate was used instead of allylpalladium(II) chloride dimer.
2. In this case, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and tricyclohexylphosphine were used in place of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), and the reaction was carried out in aqueous 1,4-dioxane.
3. The intermediate 5-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one was converted to 4-chloro-5-[5-(2-fluoro-4-methoxyphenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-

f][1,2,4]triazine with phosphorus oxychloride; reaction with azetidine according to the general procedure for preparation of **C2** in Example 4 provided the product.

4. **C1** was converted to *N*,7-dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine using the general procedure for preparation of **C4** in Example 3. Reaction with lithium bis(trimethylsilyl)amide and di-*tert*-butyl dicarbonate provided *tert*-butyl methyl[7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]carbamate, which was converted to the product according to the procedures of Example 7.
5. Copper(I) chloride (1 equivalent) and potassium bromide (1 equivalent) were added to the Suzuki reaction, which was carried out in 1,2-dimethoxyethane.
6. In this case, the reaction was carried out with a 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl derivative, rather than a boronic acid.
7. This preparation employed 5-chloro-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile, which was prepared from 2-bromo-5-chlorobenzonitrile using the general method for preparation of **C5** in Example 6.
8. The requisite aryl bromide was prepared from 2-bromo-5-methylbenzoic acid by conversion of the carboxylic acid to a cyano group.
9. The requisite pyridyl bromide was prepared from 6-bromonicotinaldehyde by treatment with (diethylamino)sulfur trifluoride.
10. The synthesis was carried out with 2-bromo-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)pyridine, which can be prepared as described by M. Hatanaka *et al., Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6763-6770
11. This preparation employed 5-methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile, which was prepared from 2-bromo-5-methylbenzonitrile using the general method for preparation of **C5** in Example 6.
12. The compound of Example 70 was hydrogenated over palladium on carbon, and the resulting aniline was subjected to a Sandmeyer reaction using *tert*-butyl nitrite and copper(II) bromide.

13. 1-(Diphenylmethyl)azetidin-3-amine was reacted with methyl chloroformate, followed by hydrogenation over palladium hydroxide, to afford the requisite amine reagent.
14. The final compound was purified using one of the following methods: a) Reversed-phase HPLC; Column: Waters Sunfire C18, 19x100 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: 5% to 100% B; b) Reversed-phase HPLC; Column: Waters XBridge C18, 19x100 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.03% ammonium hydroxide in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v); Gradient: 15% to 100% B.
15. HPLC conditions: Column: Waters Atlantis dC18, 4.6x50 mm, 5 µm; Mobile phase A: 0.05% trifluoroacetic acid in water (v/v); Mobile phase B: 0.05% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v); Gradient: linear, 5% to 95% B over 4.0 minutes; Flow rate: 2 mL/minute.

Table 2

Ex Number	PDE2-A3 IC_{50}; Geometric mean of 2-5 determinations, unless otherwise indicated (nM)	Ex Number	PDE2-A3 IC_{50}; Geometric mean of 2-5 determinations, unless otherwise indicated (nM)
1	1.31	44	3.47
2	1.61	45	18.3[a]
3	1.25[b]	46	16.9
4	1.26	47	3.34
5	8.19[b]	48	30.0
6	6.13[b]	49	1.01

7	10.7[b]	50	1.59
8	0.578	51	0.959
9	0.763	52	0.633
10	1.30	53	2.01
11	9.21	54	1.69
12	2.68	55	1.08
13	0.303	56	7.55
14	1.25	57	0.761
15	0.517	58	1.30
16	322[a]	59	3.81
17	2.33[b]	60	4.28
18	11.6	61	15.4
19	1.47	62	2.24
20	10.5[a]	63	5.00
21	37.2[a]	64	60.7[a]
22	112	65	42.0[a]
23	289	66	21.8
24	9.11[a]	67	1.02
25	10.6[a]	68	1.18
26	5.95[a]	69	7.00
27	91.3[a]	70	96.7[a]
28	71.9[a]	71	96.6[a]
29	251[a]	72	108[a]
30	260[a]	73	4.91
31	29.8[a]	74	21.6[a]
32	7.89	75	1.55
33	17.3	76	89.6[a]
34	1.00	77	6.30
35	20.1[a]	78	26.8[a]

36	0.825	79	2.30
37	37.2[a]	80	2.77
38	23.4	81	1.08
39	13.7	82	5.45
40	13.6[b]	83	0.975
41	67.2	84	4.59
42	7.89	85	2.89
43	1.32	86	66.1[a]

a) Single determination
b) Value represents the geometric mean of 6-13 IC_{50} determinations

Biological Assays and Data

The compounds of Formula I (and Formulae Ia-Ix) are useful for modulating or inhibiting PDE2 activity. Certain compounds of the invention are selective modulators or inhibitors of PDE2 as compared to other PDE receptor subtypes. Accordingly, these compounds of the invention are useful for the prevention and/or treatment of a disease or condition of the central nervous system such as cognitive disorders, schizophrenia, and dementia in a mammal, preferably a human.

The term "inhibiting PDE 2", as used herein, means the prevention of or therapeutically significant reduction in PDE2 activity. One of ordinary skill in the art is readily able to determine whether a compound inhibits PDE2 activity. For example, assays which may conveniently be used in order to assess the PDE2 inhibition may be found in U.S. Patent Application Publication No. 2006/0154931 (USSN 11/326,221) published on July 13, 2006, herein incorporated by reference in its entirety. In general, a substance is considered to effectively inhibit PDE2 activity if it has an IC_{50} of less than or about 10 μM, preferably less than or about 0.1 μM.

A “selective PDE2 inhibitor” can be identified, for example, by comparing the ability of a substance to inhibit PDE2 activity to its ability to inhibit PDE enzymes from the other PDE families. For example, a substance may be assayed for its ability to

inhibit PDE2 activity, as well as PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 and PDE11 activities. In one embodiment, a selective PDE2 inhibitor is a compound of the invention having a K_i for inhibition of PDE2 that is less than or about one-tenth the K_i that the substance has for inhibition of any other PDE enzyme. In other words, the compound inhibits PDE2 activity to the same degree at a concentration of about one-tenth or less than the concentration required for inhibition of any other PDE enzyme.

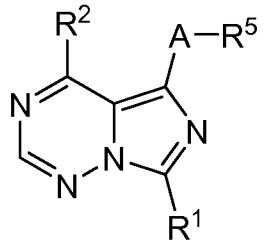
Measurement of Recombinant Human PDE2A3 Inhibition by SPA Technology

In the present assay, the activity of the test substances on human full-length PDE2A3 enzyme was determined using the [^{3}H]-cGMP scintillation proximity assay (SPA) modified from the Amersham TRKQ7100 instructions (GE Healthcare, USA). PDE2A3 protein was obtained from FLAG purification of sf21 insect cells using standard affinity purification procedures for this tag (anti-FLAG M2, Sigma Aldrich). Briefly, the SPA assays were performed using PDE SPA yttrium silicate beads (Perkin Elmer RPNQ0024) which bind preferentially to the linear nucleotide, GMP, compared to the cyclic nucleotide, cGMP. The, ^{3}H-GMP product was detected using a Wallac MicroBeta scintillation counter. The reaction time was chosen with respect to the amount of time in which 10-20% of substrate was hydrolyzed by the enzyme.

The assay was validated using PDE2-selective literature compounds, erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA) and BAY 60-7550 as controls before testing the representative compounds of the present invention (Podzuweit *et al.*, *Isozyme selective inhibition of cGMP-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterases by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine,* Cell Signal, 7(7):733–8, 1995, Boess et al., *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance*, Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004). The IC_{50} values obtained were within 3X of literature values, 1.7 μM for EHNA and 4.66 uM for BAY 60-7550. The corresponding IC_{50} values of the compounds for the inhibition of PDE activities are determined from the concentration-effect curves by means of non-linear regression.

Claims

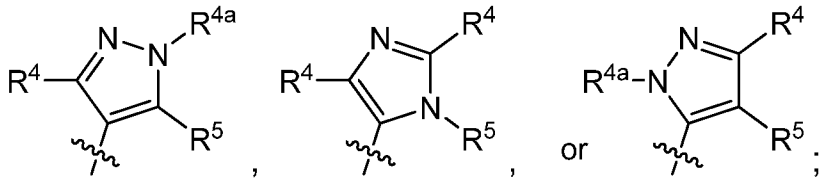
1. A compound of the Formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

"-A-R^5" is:



A1R^5 , **A2R^5** or **A3R^5**;

R^1 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, (C_3-C_{15})cycloalkyl, -(C_1-C_6)alkyl-OH, -(C_1-C_6)alkyl-CN, -SF_5, -CF_3, -CHF_2, or -CH_2F;

R^2 is -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, -OR^8, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl; wherein said (C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups; and wherein said -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-(C_1-C_6)alkyl-R^9, -OR^8, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, or (C_1-C_{14})heteroaryl moieties may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo, and -CF_3;

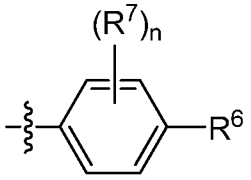
Each R^3 is independently selected from the group consisting of -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -(C_2-C_6)alkenyl-R^9, -(C_2-C_6)alkynyl-R^9, and -(C_3-C_{15})cycloalkyl-R^9, or when R^2 is -$N(R^3)_2$ both of said R^3 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing one or two oxo groups (O=) and optionally substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-(C_1-C_6)alkyl, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl,

$(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$, -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl](C=O)-R^8, -N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl](C=O)-OR^8, -N[$(C_1\text{-}C_6)$alkyl](C=O)-$N(R^8)_2$, $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic and $(C_1\text{-}C_{14})$heteroaryl; wherein said $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl and $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups;;

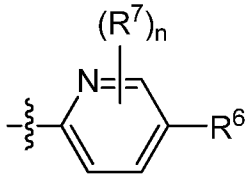
Each R^4 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, or $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl;

R^{4a} is hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_4)$alkenyl, $(C_3\text{-}C_4)$alkynyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, or $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl;

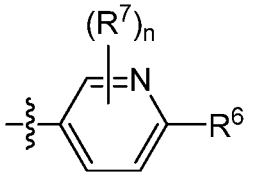
R^5 is:



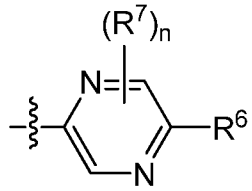
R^{5a}



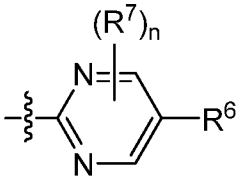
R^{5b}



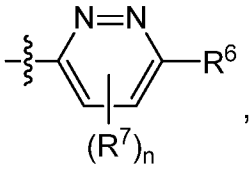
R^{5c}



R^{5d}

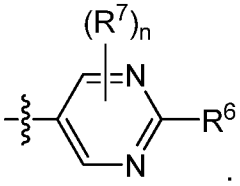


R^{5e} ,



R^{5f} ,

or



R^{5g} .

where n is 0, 1, 2, 3, or 4;

Each R^6 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-SF_5$, -CN, $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl-CN, $-NO_2$, $-(C{=}O)\text{-}R^8$, $-(C{=}O)\text{-}OR^8$, $-OR^8$, $-O\text{-}(C{=}O)\text{-}N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, $-NH\text{-}(C{=}O)\text{-}R^8$, $-NH\text{-}(C{=}O)\text{-}OR^8$, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}](C{=}O)\text{-}R^8$, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}](C{=}O)\text{-}OR^8$, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, and $(C_1\text{-}C_{14})$heteroaryl; wherein said $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl and $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups;

Each R^7 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_2\text{-}C_4)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, -CN, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl and $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl;

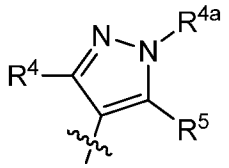
Each R^8 wherever it occurs is independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl, $-CF_3$, and $-CHF_2$; and

Each R^9 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, -CN, $-(C_1\text{-}C_6)$alkyl-CN, $-NO_2$, $-(C{=}O)\text{-}R^8$, $-(C{=}O)\text{-}OR^8$, $-OR^8$, $-O\text{-}(C{=}O)\text{-}N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2, $-NH\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}]_2$, $-NH\text{-}(C{=}O)\text{-}R^8$, $-NH\text{-}(C{=}O)\text{-}OR^8$, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}](C{=}O)\text{-}R^8$, $-N[(C_1\text{-}C_6)\text{alkyl}](C{=}O)\text{-}OR^8$, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$alkynyl, $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, and $(C_1\text{-}C_{14})$heteroaryl, wherein said

(C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups; and wherein each of said (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_1-C_{14})heterocyclic, (C_6-C_{10})aryl, and (C_1-C_{14})heteroaryl moieties may be optionally substituted with one to three substituents independently selected from (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo, and -CF_3.

2 A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

"-A-R^5" is:



A1R^5

R^1 is -(C_1-C_6)alkyl;

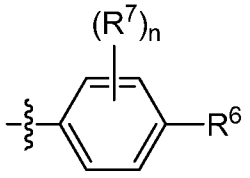
R^2 is -NHR^3, or -$N(R^3)_2$;

Each R^3 is independently selected from the group consisting of -(C_1-C_6)alkyl-R^9, -(C_2-C_6)alkenyl-R^9, -(C_2-C_6)alkynyl-R^9, and -(C_3-C_{15})cycloalkyl-R^9; or when R^2 is -$N(R^3)_2$ both of said R^3 may be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring optionally containing one or two oxo groups (O=); and optionally may be substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-(C_1-C_6)alkyl, NH_2, -NH-(C_1-C_6)alkyl, -N[(C_1-C_6)alkyl]$_2$, (C_1-C_6)alkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_2-C_6)alkynyl, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$ -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-R^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-OR^8, -N[(C_1-C_6)alkyl](C=O)-$N(R^8)_2$, (C_3-C_{15})cycloalkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_1-C_{14})heterocyclic, and (C_1-C_{14})heteroaryl; wherein said (C_3-C_{15})cycloalkyl and (C_1-C_{14})heterocyclic may optionally contain one double or triple bond and one to two oxo (O=) groups;

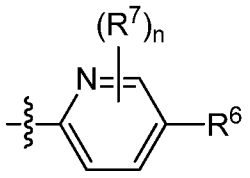
R^4 is hydrogen;

R^{4a} is $(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

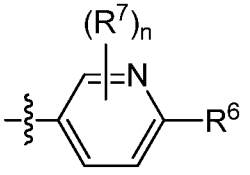
R^5 is:



R^{5a}

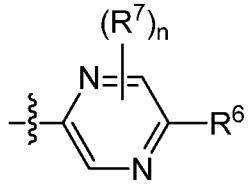


R^{5b}



R^{5c}

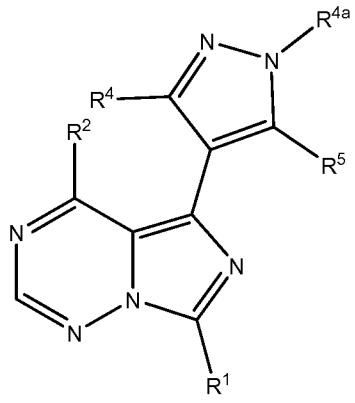
or



R^{5d}

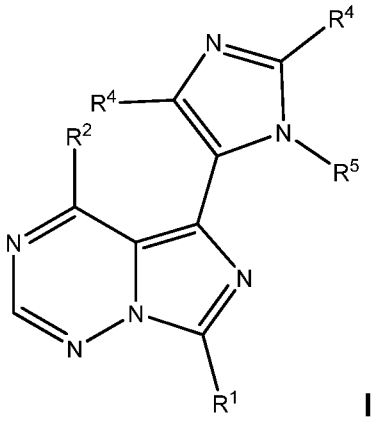
where n is 0, 1, 2, 3, or 4.

3. A compound according to Claim 1, wherein Formula I taken together with the group $A1R^5$ has the formula:



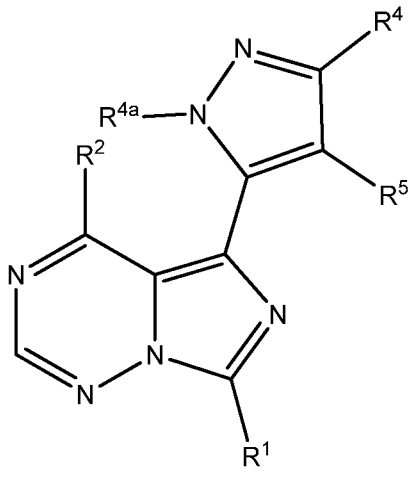
Ia

4. A compound according to Claim 1, wherein Formula I taken together with the group $A2R^5$ has the formula:



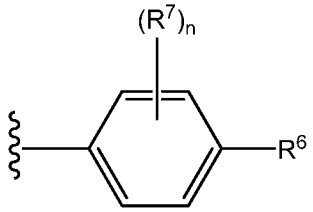
Ib

5. A compound according to Claim 1, wherein Formula I taken together with the group $A3R^5$ has the formula:

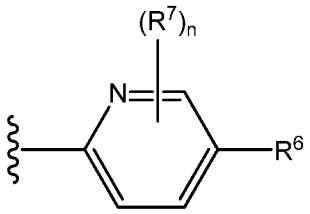


Ic

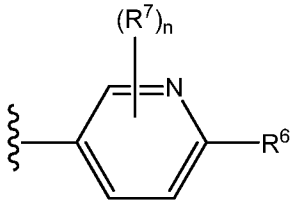
6. A compound according to any of the preceding claims wherein R^5 is:



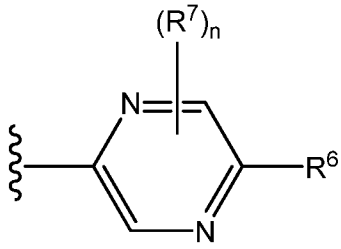
7. A compound according to Claims 1-5 wherein R^5 is:



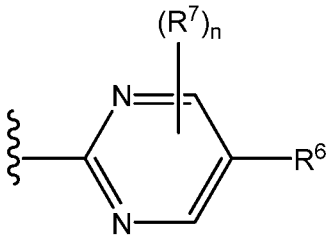
8. A compound according to Claims 1-5 wherein R^5 is:



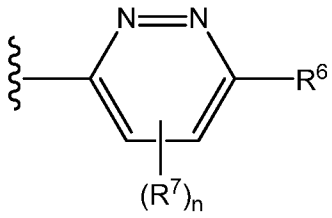
9. A compound according to Claims 1-5 wherein R^5 is:



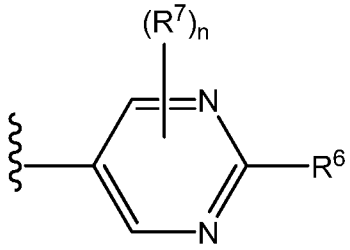
10. A compound according to Claims 1-5, wherein Formula I R^5 is:



11. A compound according to Claims 1-5, wherein Formula I R^5 is:



12. A compound according to Claims 1-5, wherein Formula I R^5 is:



13. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is $-(C_1\text{-}C_6)alkyl\text{-}R^9$, $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-O\text{-}(C_1\text{-}C_6)alkyl\text{-}R^9$, or $-OR^8$.

14. A compound according to any one of the claims 1-12 wherein R^2 is $-N(R^3)_2$, or $-NHR^3$.

15. A compound according to any one of the claims 1-12 wherein R^2 is $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{10})$aryl, $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic, or $(C_1\text{-}C_{14})$heteroaryl; wherein said $(C_3\text{-}C_{15})$cycloalkyl and $(C_1\text{-}C_{14})$heterocyclic may optionally contain one or two double or triple bonds and one to three oxo (O=) groups.

16. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^6 is hydrogen, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, or $-CH_2F$.

17. A compound according to any one of the claims 1-15 wherein R^6 is -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-$(C_1$-$C_6)$alkyl, -N[$(C_1$-$C_6)$alkyl]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N($(C_1$-$C_6)$alkyl)-(C=O)-R^8, or -N($(C_1$-$C_6)$alkyl)-(C=O)-OR^8.

18. A compound according to any one of the claims 1-15 wherein R^6 is $(C_1$-$C_6)$alkyl or $(C_3$-$C_{15})$cycloalkyl.

19. A compound according to any one of the claims 1-15 wherein R^6 is $(C_2$-$C_6)$alkenyl, $(C_2$-$C_6)$alkynyl, $(C_1$-$C_{14})$heterocyclic, $(C_6$-$C_{10})$aryl, or $(C_1$-$C_{14})$heteroaryl.

20. A compound according to claim 1 wherein said compound is:

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-[1-methyl-5-(4-methylphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(5-chloropyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*,7-dimethylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

7-methyl-*N*-(d_3)methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amine;

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethyl)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(3-fluoroazetidin-1-yl)-7-methyl-5-{1-methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-[5-(4-bromophenyl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-(azetidin-1-yl)-5-{5-[4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-azetidin-1-yl-7-methyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine;

4-azetidin-1-yl-5-[5-(5-bromopyridin-2-yl)-1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine; or

N,7-dimethyl-5-{1-methyl-5-[5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A method for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia in a human, comprising administering to said human a therapeutically effective amount of the compound of Formula I according to claim 1.

22. A pharmaceutical composition comprising the compound of Formula I according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/050589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61P25/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/019957 A1 (CREW ANDREW P [US] ET AL CREW ANDREW PHILIP [US] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) claim 1	1-22
X	BOESS F G ET AL: "Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance", NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 47, no. 7, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 1081-1092, XP004650292, ISSN: 0028-3908 cited in the application	1-19,21, 22
A	Bay 60-7550; page 1086; figure 1	20
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 March 2012	04/04/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Beligny, Samuel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/050589

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/280907 A1 (SCHMIDT BEATE [DE] ET AL) 13 November 2008 (2008-11-13)	1-19,21, 22
A	claims 1, 14	20

X	WO 2005/041957 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CHAMBERS ROBERT JAMES [US]; LAM KELVIN T [US]) 12 May 2005 (2005-05-12)	1-19,21, 22
A	claim 1 page 3, line 20 - line 32	20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/050589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006019957 A1	26-01-2006	AR 053090 A1	25-04-2007
		AU 2005267120 A1	02-02-2006
		BR PI0513565 A	06-05-2008
		CA 2574594 A1	02-02-2006
		CN 101084218 A	05-12-2007
		EA 200700220 A1	31-08-2007
		EP 1781660 A1	09-05-2007
		JP 2008507546 A	13-03-2008
		MY 139689 A	30-10-2009
		US 2006019957 A1	26-01-2006
		WO 2006012422 A1	02-02-2006
US 2008280907 A1	13-11-2008	AU 2006204451 A1	13-07-2006
		CA 2591991 A1	13-07-2006
		EP 1874775 A2	09-01-2008
		JP 2008526716 A	24-07-2008
		US 2008280907 A1	13-11-2008
		US 2011136803 A1	09-06-2011
		WO 2006072612 A2	13-07-2006
WO 2005041957 A1	12-05-2005	NONE	

IMIDAZO[5,1-*f*][1,2,4]TRIAZINAS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazinas, que son inhibidores selectivos de PDE2. La invención se refiere adicionalmente a intermedios para la preparación de tales compuestos; a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y al uso de tales compuestos en procedimientos para el tratamiento de determinados trastornos del sistema nervioso central (SNC) u otros trastornos. La invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos, incluyendo psicosis, deterioro cognitivo, esquizofrenia, depresión, demencia y otros trastornos en un mamífero.

Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares implicadas en la hidrólisis de los nucleótidos adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y guanosín monofosfato cíclico (GMPc) para dar sus respectivos nucleótidos monofosfatos. Estos nucleótidos cíclicos sirven como mensajeros secundarios en diversas rutas celulares, regulando una diversidad de procesos intracelulares dentro de las neuronas del sistema nervioso central incluyendo la activación de las proteína quinasas dependientes de AMPc y de GMPc que producen la posterior fosforilación de proteínas implicadas en la regulación de la transmisión sináptica, plasticidad sináptica, diferenciación neuronal y supervivencia.

Hasta ahora, solo se ha identificado un único gen para PDE2, PDE2A; sin embargo, se han descrito isoformas múltiples alternativamente unidas de PDE2A, que incluyen PDE2A1, PDE2A2 y PDE2A3. La PDE2A se ha identificado como una familia única basada en una secuencia de aminoácidos primaria y en una actividad enzimática diferente. La secuencia humana de la PDE2A3 se aisló en 1997 (Rosman y col., *Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*, Gene, 191 (1):89-95, 1997).

La inhibición de PDE2A demuestra una función cognitiva mejorada a través de modelos preclínicos múltiples de comportamiento cognitivo que reflejan mejoría en la memoria de reconocimiento, interacciones sociales y memoria funcional, todas ellas carentes en la esquizofrenia (Boess *y col*., *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance*, Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004). La inhibición de PDE2A también mejora déficits cognitivos que se desarrollan con el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer (Domek-Lopacinska and Strosznajder, *The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthetase activity in brain during aging*, Brain Research, 1216:68-77, 2008). La firma Bayer ha publicado el perfil bioquímico y conductual de BAY 60-7550, que indica un papel en la inhibición de PDE2 en trastornos cognitivos (Brandon *y col*., *Potential CNS Applications for Phosphodiesterase Enzyme Inhibitors*, Annual Reports in Medicinal Chemistry 42: 4-5, 2007). Sin embargo, este compuesto mostró una fuerza significativa en otras isoformas de PDE y tuvo una alta eliminación y penetración cerebral limitada y se considera que no

progresa en el entorno clínico.

Los inhibidores de PDE2 también han demostrado presentar eficacia en modelos preclínicos de ansiedad y depresión (Masood y col., *Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased cGMP signaling, JPET 331(2):690-699*, 2009; Masood *y col., Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice*, JPET 326(2):369-379, 2008; Reierson *y col., Repeated antidepressant therapy increases cyclic GMP signaling in rat hippocampus, Neurosci. Lett.,* 466(3):149-53, 2009).

La proteína PDE2A expresada en el asta dorsal de la médula espinal y en los ganglios de la raíz dorsal permite que la PDE2A module niveles de nucleótidos cíclicos en estas regiones durante el procesamiento del dolor neuropático e inflamatorio (Schmidtko *y col*., *cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I*, The Journal of Neuroscience, 28(34): 8568-8576, 2008).

En la periferia, se ha demostrado que la expresión de PDE2A en células endoteliales desempeña un papel crítico en la regulación de la función de la barrera endotelial. Los niveles de expresión de PDE2A en las células endoteliales aumentan en respuesta a citocinas inflamatorias tales como TNF-alfa en condiciones de sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo y contribuyen a la alteración de la función de la barrera endotelial. Se ha demostrado que la inhibición de PDE2A invierte déficits de permeabilidad en la sepsis y potencia las tasas de supervivencia en modelos animales de sepsis y endotoxicosis (Seybold *y col*., *Tumor necrosis factor-{alpha}-dependent*

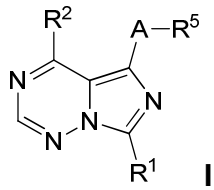
expression of phosphodiesterase 2: role in endothelial hyperpermeability, Blood, 105:3569-3576, 2005; Kayhan *y col*., *The adenosine deaminase inhibitor erythro-9-[2-hydroxyl-3-nonyl]-adenine decreases intestinal permeability and protects against experimental sepsis: a prospective, randomized laboratory investigation*, Critical Care, 12(5):R125, 2008).

Como inhibidores de quinasas, se han publicado algunas imidazotriazinas tal como: Publicación de Patente Internacional WO2011005909 titulada "Process for the preparation of substituted imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine derivatives"; Publicación de Patente de Estados Unidos: US20090286768 titulada "Substituted imidazopyrazines and imidazotriazines as ACK1 inhibitors and their preparation"; Publicación de Patente Internacional WO200911748 titulada "Preparation of mTOR inhibitor salt forms"; Publicación de Patente Internacional: WO2009008992 titulada "Preparation of imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine for use in combination therapy of cancers and cancer metastasis"; Publicación de Patente de Estados Unidos US20080139582 titulada "Preparation of substituted pyrazolopyrimidinamines as inhibitors of Bruton's tyrosine kinase"; Publicación de Patente Internacional: WO2007106503 titulada: Imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine in combined treatment with an EGFR kinase inhibitor and an agent that sensitizes tumor cells to the effects of EGFR kinase inhibitors"; Publicación de Patente Internacional WO2007087395 titulada "Preparation of ethynyl- or vinyl- imidazopyrazines and imidazotriazines as mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors for the treatment of cancer and other diseases"; Publicación de Patente de Estados Unidos US20070112005 titulada "Preparation of substituted imidazopyrazines and related compounds as mTOR inhibitors"; Publicación de Patente de

Estados Unidos US20060019957 titulada "Preparation of imidazotriazines as protein kinase inhibitors"; y Publicación de Patente Internacional WO2005097800 titulada "Preparation of 6,6-bicyclic ring substituted heterobicyclic protein kinase inhibitors".

Sumario de la Invención

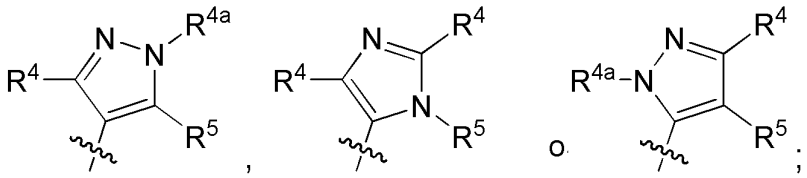
La presente invención está dirigida a nuevos compuestos de la Fórmula



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

"-A-R^5" es:



$A1R^5$ **$A2R^5$** **$A3R^5$**

R^1 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{15}), -alquil(C_1-C_6) -OH, -alquil(C_1-C_6)-CN, -SF_5, -CF_3, -CHF_2 o -CH_2F;

R^2 es -alquil(C_1-C_6)-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-alquil(C_1-C_6)-R^9, -OR^8, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dicho cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) puede contener opcionalmente uno doble o triple enlace y uno a dos grupos oxo (O=); y en el que dicho -alquil(C_1-C_6)-R^9, -O-alquil(C_1-C_6)-R^9, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o los restos heteroarilo(C_1-C_{14}) pueden estar

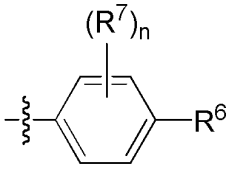
opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo y -CF_3;

Cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil(C_1-C_6)-R^9, -alquenil(C_2-C_6)-R^9, -alquinil(C_2-C_6)-R^9 y -cicloalquil(C_3-C_{15})-R^9; o cuando R^2 es -$N(R^3)_2$ ambos de dichos R^3 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo (O=) y está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$, -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-$N(R^8)_2$, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) y heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente uno doble o triple enlace y uno a dos grupos oxo (O=);

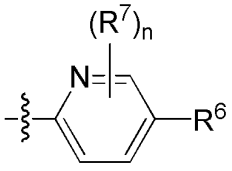
Cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_6), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, o cicloalquilo(C_3-C_{15});

R^{4a} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_3-C_4), alquinilo(C_3-C_4), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F o cicloalquilo(C_3-C_{15});

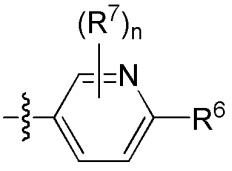
R^5 es:



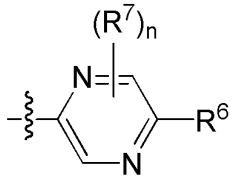
R5a ,



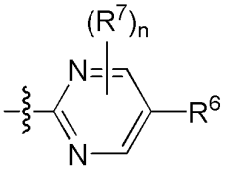
R5b ,



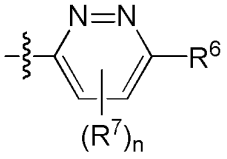
R5c ,



R5d ,

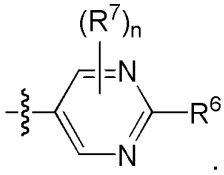


R5e ,



R5f ,

o



.

R5g

en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2-alquilo(C_1-C_6), -SF_5, -CN, -alquil(C_1-C_6) -CN, -NO_2, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6),

cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dicho cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}) y heteroarilo(C_1-C_{14}) puede contener opcionalmente uno doble o triple enlace y uno a dos grupos oxo (O=);

Cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_6), -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -O-alquilo(C_1-C_6) y cicloalquilo(C_3-C_{15});

Cada R^8, siempre que aparezca, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), -CF_3 y -CHF_2; y

Cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2-alquilo(C_1-C_6), -CN, -alquil(C_1-C_6)-CN, -NO_2, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-N(R^8)$_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -S(O)$_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dicho cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), y puede contener opcionalmente uno doble o triple enlace y uno a dos grupos oxo (O=); y en el que cada uno de dichos restos cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}) puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo y -CF_3.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se define para que incluya hidrocarburos alifáticos saturados que incluyen cadenas

lineales y cadenas ramificadas. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquilo(C_1-C_6)", así como los restos alquilo de otros grupos, referidos en el presente documento (por ejemplo, alcoxi (C_1-C_6)), se refiere a radicales lineales o ramificados de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo), opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Siempre que se usa un intervalo numérico en la presente solicitud, por ejemplo cuando se usa 1 a 6 en la definición de "alquilo", significa que el grupo alquilo puede contener1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta, e incluyendo, 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se define para que incluya hidrocarburos alifáticos que tengan al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo cadenas lineales y ramificadas que tengan al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, el grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquenilo(C_2-C_6)" se refiera a radicales insaturados de cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares, opcionalmente sustituido con 1a 5 sustituyentes adecuados. Cuando los compuestos de Fórmula I contienen un grupo alquenilo, el grupo alquenilo puede existir como la forma pura E (entgegen), la forma pura Z (zusammen) o cualquier mezcla de las mismas.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se define

para que incluya hidrocarburos alifáticos que tengan al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo cadenas lineales y ramificadas que tengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferentemente, el grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "alquinilo(C_2-C_6)" se usa en el presente documento para referirse a radicales alquinilo de cadena lineal o ramificada como se ha definido anteriormente, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un triple enlace, opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se define para que incluya anillos hidrocarburo saturados o insaturados (non-aromáticos), monocíclicos o bicíclicos (por ejemplo, monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o ciclononilo, o bicíclicos que incluyen sistemas puenteados o condensados, tales como biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[3,2,1]octanilo o biciclo[5,2,0]nonanilo, etc.), opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados. El grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. En una realización, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más dobles o triples enlaces no acumulativos y no aromáticos y de uno a tres grupos oxo. Preferentemente, el grupo bicicloalquilo tiene de 6 a 15 átomos de carbono. El bicicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados. En una realización, el bicicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más dobles o triples enlaces no cumulativos y no aromáticos.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se define para que incluya todos los grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo condensado que tengan un sistema de electrones pi conjugado. El grupo arilo

tiene 6, 8 ó 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Más frecuentemente, el grupo arilo tiene 6 ó 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Por lo general, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el ring. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "arilo(C_6-C_{10})" se refiere a radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y similares. El grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se define para que incluya grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado con uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 14 átomos en el anillo, incluyendo de 1 a 13 átomos de carbono, y de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo, incluyendo de uno a cuatro heteroátomos. El grupo heteroarilo también contiene de uno a tres grupos oxo. Más preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos en el anillo, incluyendo uno, dos o tres heteroátomos. Los heteroarilos monocíclicos de interés particular incluyen aquellos con 5 átomos en el anillo, que incluyen de uno a tres heteroátomos, o aquellos con 6 átomos en el anillo que incluyen uno o dos heteroátomos de nitrógeno. Los heteroarilos bicíclicos condensados de interés particular incluyen dos anillos monocíclicos condensados de 5 y/o 6 miembros, que incluyen de uno a cuatro heteroátomos.

Los heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo),

pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo, piridona, pirimidona, pirazinona, pirimidinona y similares. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" se define para que incluya un sistema de anillos monocíclico, policíclico puenteado o policíclico condensado, saturado o insaturado, no aromático de 3 a 14 miembros, de 1 a 13 átomos de carbono y que incluye de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. El grupo heterocíclico también incluye de uno a tres grupos oxo. Los ejemplos de dichos anillos heterocicloalquilo incluyen azetidinilo, tetrahidrofuranoílo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotiazinilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, oxetanilo, tetrahidrodiazinilo, oxazinilo, oxatiazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxazinilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptanona, 3-azabiciclo[3,1,0]hexano, 3-azabiciclo[4,1,0]heptano y similares. Los ejemplos adicionales de dichos anillos heterocicloalquilo incluyen tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, oxazolidinona y similares. El anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados. Los heterocíclicos

preferidos incluyen anillos monocíclicos de 5 y 6 miembros o anillos bicíclicos condensados de 9 y 10 miembros.

Como se usa en el presente documento, el término grupo "halo" o "halógeno" se define para que incluya flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales de adición de bases de los compuestos de Fórmula I. La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de adición de ácidos o bases que pueden estar presentes en los compuestos de Fórmula I.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición y bases de las mismas.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato**,** edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina,

benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

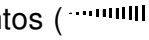
Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I son conocidos para un experto en la materia.

Como se usa en el presente documento las expresiones "Fórmula I" y "Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de la misma" se definen para que incluyan todas las formas del compuesto de Fórmula I, incluyendo hidratos, solvatos, isómeros, formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos y profármacos del mismo.

Los compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en formas solvatadas o sin solvatar. Cuando el disolvente o agua está estrechamente ligado, el complejo tendrá una estequiometria bien definida independientemente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente ligado, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En dichos casos, la no estequiometria será la norma.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir en forma de clatratos u otros complejos. Se incluyen dentro del alcance de la invención, complejos como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, al

contrario de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de la Fórmula I que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 1269-1288. También se incluyen dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Los metabolitos de Fórmula I incluyen compuestos en los que R^1 es hidroxialquilo.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de Fórmula I pueden representarse en el presente documento usando una línea continua (——), una cuña continua () o una cuña de puntos (). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) a ese átomo de carbono están incluidos. El uso de cuñas tanto continuas como punteadas para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que únicamente pretende incluirse el isómero mostrado. Es posible que compuestos de Fórmula I puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que pretenden incluirse todos los estereoisómeros posibles. Por ejemplo, a menos que se

indique lo contrario, se pretende que los compuestos de Fórmula I puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea continua para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de Fórmula I y el uso de una cuña continua o de puntos para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto pretende indicar que una mezcla de diastereómeros está presente.

Los estereoisómeros de Fórmula I incluyen isómeros cis y trans, isómeros ópticos, tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería; y mixtures de los mismos (tal como racematos y pares diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácido o adición de bases, en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Cuando se cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato auténtico) mencionado anteriormente, en el que se produce una forma de cristal homogénea que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares que cada una comprende un solo enantiómero.

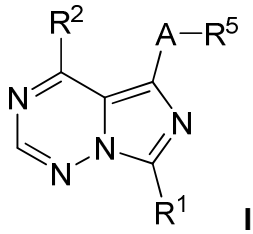
Los compuestos de la Fórmula I pueden mostrar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma

enol e imina, la forma ceto y enamina, e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas esas formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de los compuestos de Fórmula I. Pueden existir tautómeros en forma de mezclas en solución de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Incluso aunque pueda describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula I.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los enumerados en la Fórmula I anterior, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isotopos que pueden incorporarse en los compuestos de Fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl. Ciertos compuestos de Fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula I pueden prepararse generalmente

realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no marcado isotópicamente.

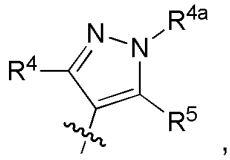
Una realización específica de la presente invención se refiere compuestos de la Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

"-A-R^5" es:



A1R^5

R^1 es -alquilo(C_1-C_6) (más específicamente metilo o etilo; e incluso más específicamente metilo);

R^2 es -NHR^3 o -$N(R^3)_2$;

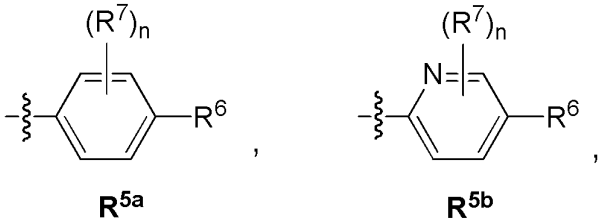
Cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil(C_1-C_6)-R^9, -(C_2-C_6)alquenil-R^9, -(C_2-C_6)alquinil-R^9 y -(C_3-C_{15})cicloalquil-R^9 (más específicamente -alquilo(C_1-C_6)-R^9 e incluso más específicamente metilo); o cuando R^2 es -$N(R^3)_2$ ambos de dichos R^3 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste

en hidrógeno, flúor, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-N(R^8)$_2$ -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -S(O)$_2$$R^8$, -S(O)$_2$N($R^8$)$_2$, -NH-(C=O)-$R^8$, -NH-(C=O)-O$R^8$, -O-(C=O)-N($R^8$)$_2$, -NH-(C=O)-N($R^8$)$_2$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-$R^8$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-O$R^8$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-N($R^8$)$_2$, cicloalquilo($C_3$-$C_{15}$), ($C_6$-$C_{10}$)arilo, heterocíclico($C_1$-$C_{14}$) y heteroarilo($C_1$-$C_{14}$); (más específicamente uno o dos sustituyentes, en los que dicho sustituyente o sustituyentes son hidrógeno, flúor, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, alquilo(C_1-C_6), o -NH-(C=O)-OR^8; e incluso de manera más específica en el que dicho sustituyente o sustituyentes son hidrógeno, flúor, metoxi o carbamato de metilo);

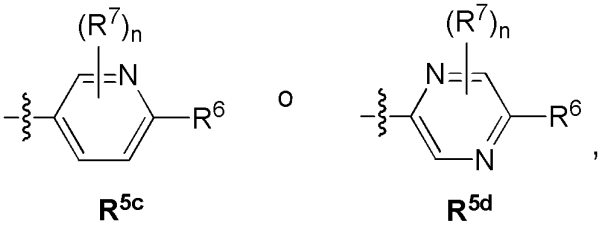
R^4 es hidrógeno;

R^{4a} es alquilo(C_1-C_6) (más específicamente metilo o etilo; e incluso de manera más específica metilo);

R^5 es:



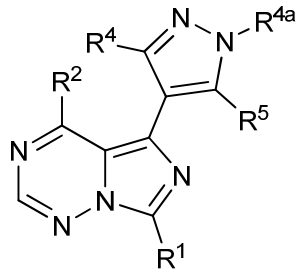
R^{5a} , **R^{5b}** ,



R^{5c} o **R^{5d}** ,

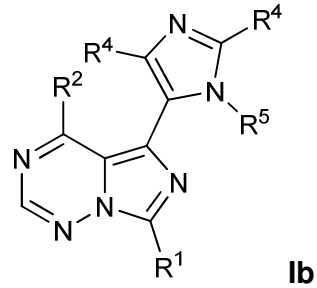
en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 (más específicamente, en el que n es 0, 1 ó 2) (más específicamente en el que R^7 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo, metoxi, o ciano; e incluso de manera más específica, en el que R^6 es cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, NO_2, $-(C=O)-CH_3$, cicloalquilo(C_3-C_{15}) o isopropilo;

Una realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ia**, en los que Fórmula **I** contiene el grupo A1R^5:



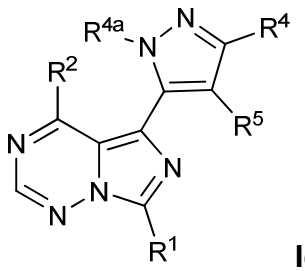
Ia

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-(1H-imidazol-5-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ib**, en los que la Fórmula **I** contiene el grupo A2R^5.



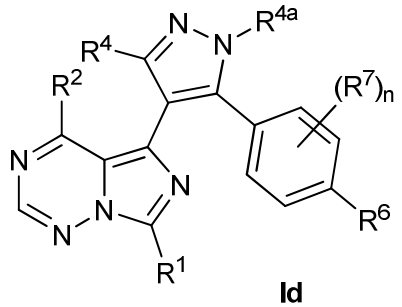
Ib

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-(1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ic,** en los quela Fórmula **I** contiene el grupo A3R^5.



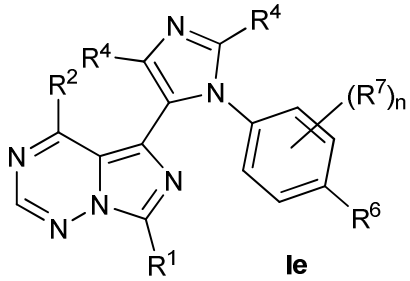
Ic

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-(5-fenil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Id**, en los que R^5 se representa como fenilo opcionalmente sustituido.



Id

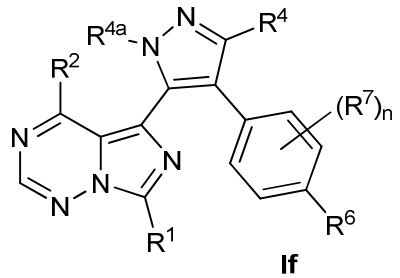
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-(1-fenil-1*H*-imidazol-5-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ie**, en los que R^5 se representa como fenilo sustituido



Ie

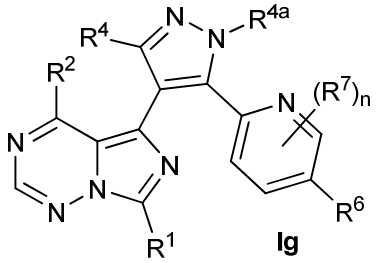
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los

denominados compuestos de 5-(4-fenil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **If**, en los que R^5 se representa como fenilo sustituido



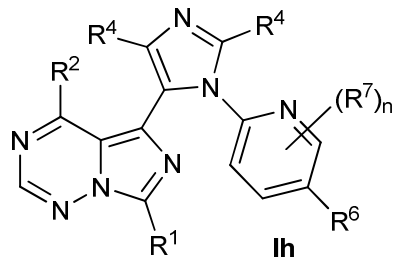
If

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ig**, en los que R^5 se representa como piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.



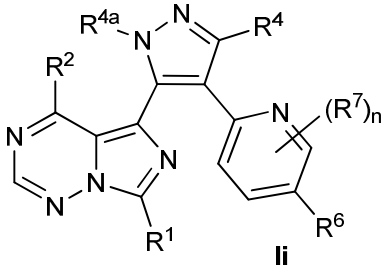
Ig

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(piridin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ih**, en los que R^5 se representa como piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.



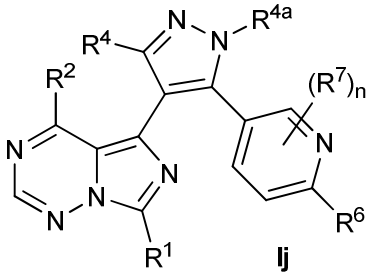
Ih

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ii**, respectivamente, en los que R^5 se representa como piridin-2-ilo opcionalmente sustituido.



Ii

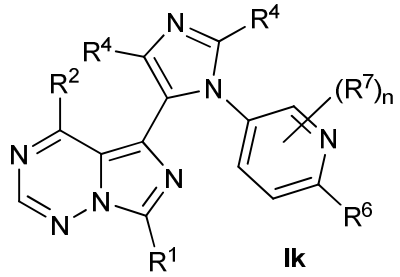
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[5-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ij**, en los que R^5 se representa como piridin-3-ilo opcionalmente sustituido.



Ij

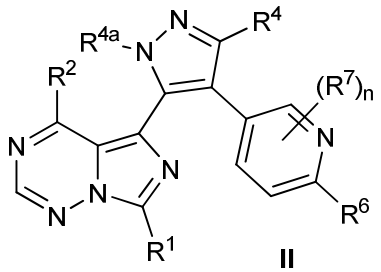
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(piridin-3-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[1,5-

f][1,2,4]triazina de Fórmula **Ik**, en los que R^5 se representa como piridin-3-ilo opcionalmente sustituido.



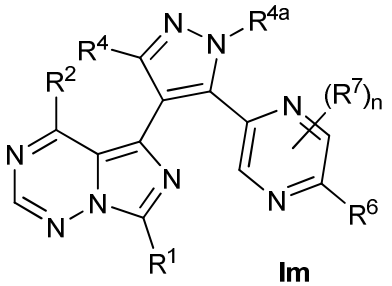
Ik

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Il**, en los que R^5 se representa como piridin-3-ilo opcionalmente sustituido.



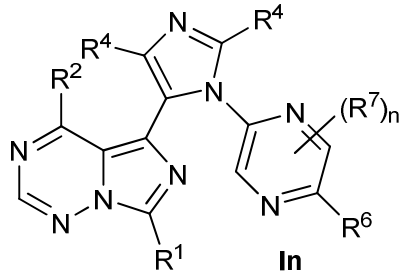
Il

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[5-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Im**, en los que R^5 se representa como pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido.



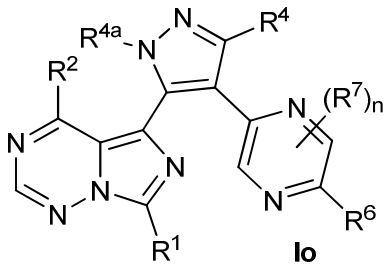
Im

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(pirazin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **In**, en los que R^5 se representa como pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido.



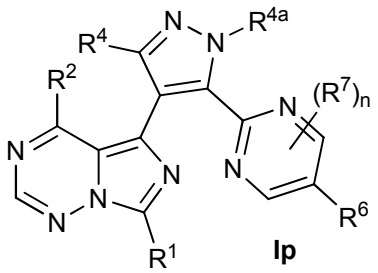
In

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Io**, en los que R^5 se representa como pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido.



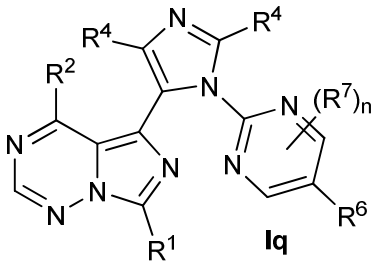
Io

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[5-(pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ip**, en los que R^5 se representa como pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido.



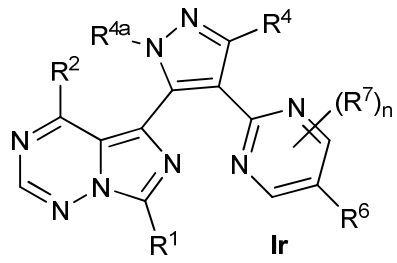
Ip

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(pirimidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Iq**, en los que R^5 se representa como pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido.



Iq

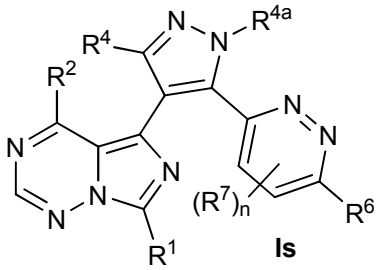
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ir**, en los que R^5 se representa como pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido.



Ir

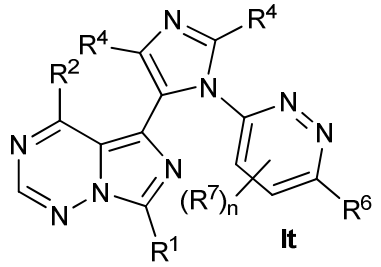
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[5-(piridazin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Is**, en los que R^5 se representa como piridazin-3-ilo

opcionalmente sustituido.



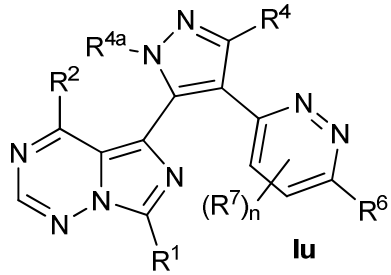
Is

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(piridazin-3-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **It**, en los que R^5 se representa como piridazin-3-ilo opcionalmente sustituido.



It

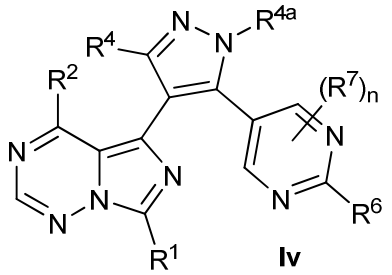
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(piridazin-3-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Iu**, en los que R^5 se representa como piridazin-3-ilo opcionalmente sustituido.



Iu

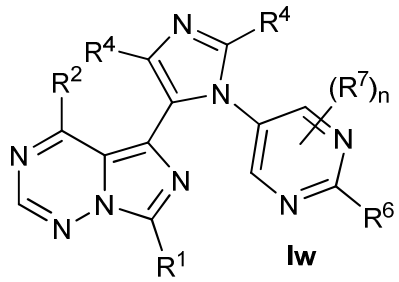
Otra realización específica de la presente invención se refiere a los

denominados compuestos de 5-[5-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Iv**, en los que R^5 se representa como pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido.



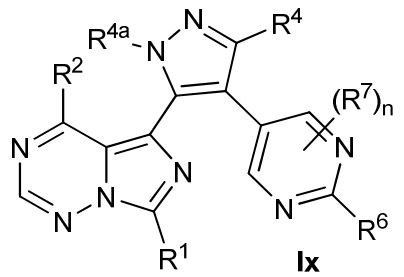
Iv

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[1-(pirimidin-5-il)-1*H*-imidazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina **Iw,** en los que R^5 se representa como pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido.



Iw

Otra realización específica de la presente invención se refiere a los denominados compuestos de 5-[4-(pirimidin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il]imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina de Fórmula **Ix**, en los que R^5 se representa como pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido.



Ix

Otra realización de interés particular se refiere a compuestos de Fórmula **I** (y Fórmulas **Ia**-**Ix**) en los que R^2 es -alquil(C_1-C_6)-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-alquilo(C_1-C_6)-R^9. o -OR^8. Los grupos R^2 específicos de interés particular incluyen -NHR^3 (particularmente en los que R^3 es metilo, etilo o propilo), y -$N(R^3)_2$ (particularmente en los que dos grupos R^3 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo azetidinilo opcionalmente sustituido, particularmente cuando los sustituyentes opcionalmente sustituidos se seleccionan entre hidrógeno, flúor, difluoro o metoxi). Otros R^2 más específicos incluyen -alquilo(C_1-C_6)-R^9 y -O-alquil(C_1-C_6)-R^9, particularmente en los que R^9 es hidrógeno, flúor, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F o -CF_2-alquilo(C_1-C_6). Aparte, la invención también incluye aquellos compuestos en los que R^2 es -OR^8, particularmente en los que R^8 es hidrógeno, -CF_3, -CHF_2, metilo o etilo.

Otra realización de interés particular se refiere a compuestos de Fórmula **I** (y Fórmulas **Ia**-**Ix**) en los que R^2 es cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples y de uno a tres grupos oxo (O=); más específicamente, en los que el heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}) contienen uno o dos átomos de nitrógeno.

Otra realización de interés particular se refiere a compuestos de Fórmula **I** (y Fórmulas **Ia**-**Ix**) en los que R^6 es halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-CH_2F$; más específicamente en los que R^6 es halo. Como alternativa, los compuestos de interés particular incluyen los sustituyentes de fluorometilo $-CF_3$, $-CHF_2$ o $-CH_2F$.

Otra realización de interés particular se refiere a compuestos de Fórmula **I** (y Fórmulas **Ia**-**Ix**) en los que R^6 es $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-OR^8$, $-O(C=O)-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), $-N[alquil(C_1\text{-}C_6)]_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil)-(C=O)-R^8$ o $-N((C_1\text{-}C_6)alquil)-(C=O)-OR^8$; más específicamente en los que R^6 es $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-OR^8$ o $-O(C=O)-N(R^8)_2$. Aparte, la presente invención contempla los denominados compuestos amino NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), $-N[alquil(C_1\text{-}C_6)]_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil)-(C=O)-R^8$ o $-N((C_1\text{-}C_6)alquil)-(C=O)-OR^8$. Aparte, la presente invención contempla los denominados compuestos tio $-SR^8$, $-S(O)R^8$ o $-S(O)_2R^8$.

Otra realización de interés particular se refiere a compuestos de Fórmula **I** (y Fórmulas **Ia**-**Ix**) en los que R^6 es alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}) o heteroarilo(C_1-C_{14}); más específicamente en los que R^6 es alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6) o alquinilo(C_2-C_6). Aparte, la presente invención contempla los compuestos de anillo cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) o heteroarilo(C_1-C_{14}).

Otra realización de interés se refiere a compuestos de Fórmula I (y Fórmulas Ia-Ix) en los que al menos un sustituyentes incluye un resto SF_5.

Cada una de las realizaciones anteriores pretende interpretarse como

una sola realización, así como una realización tomada junto con cada una de las realizaciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, cada realización de R^6 se toma junto con R^2 y con las Fórmulas Ia-Ix).

En otra realización, la invención también se refiere a los compuestos descritos en los Ejemplos 1-86 en la sección de Ejemplos de la solicitud objeto, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de Fórmula **I** en el que dicho compuesto es:

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

7-metil-*N*-(d_3)metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-

7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[2-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-azetidin-1-il-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-azetidin-1-il-5-[5-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina; o

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de Fórmula **I**, que aún no se han preparado, seleccionados entre el grupo

5-(5-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-

dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-5-(3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-5-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

N,7-dimetil-5-(1-metil-5-(3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(5-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

N,7-dimetil-5-(1-metil-5-(3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(5-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(5-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(1,3-dimetil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-N,7-dimetilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-(1,3-dimetil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[1,5-f][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-(1,3-dimetil-5-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[1,5-f][1,2,4]triazina;

3-(1-metil-4-(7-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)anilina;

5-(5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-4-fenilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

acetato de 7-ciclopropil-5-(5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilo;

4-(4-(4-metoxi-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)benzonitrilo;

carbonato ácido de 7-metil-5-(1-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilo;

4-(1-metil-4-(7-metil-4-(2-metilciclopentil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-1*H*-pirazol-5-il)benzoato de metilo;

4-(4-(4-(ciclopenta-1,3-dien-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-metilanilina;

5-(5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-4-(pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

5-(5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

acetato de 2-metil-4-(2-metil-5-(4-(pirrolidin-1-il)-7-(trifluorometil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-1*H*-imidazol-1-il)fenilo;

4-(5-(4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzonitrilo;

4-(azetidin-1-il)-5-(4-(5-(difluorometil)piridin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

1-(5-(5-(4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il)-3-metil-1*H*-

pirazol-4-il)piridin-2-il)etanona;

4-(azetidin-1-il)-5-(4-(5-etilpirazin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-(4-(5-cloropirimidin-2-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-(4-(5,6-dimetilpiridazin-3-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-(4-(2,4-bis(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-(1-(4-fluoro-2-metilpirimidin-5-il)-2-metil-1*H*-imidazol-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden compuesto de Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, composiciones farmacéuticas). Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, que opcionalmente incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional. En una realización, el agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente contra la esquizofrenia como se describe más adelante.

El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Si se desea, las composiciones

farmacéuticas pueden contener principios adicionales tales como saporíferos, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y algunos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes, tales como, estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son frecuentemente útiles con fines de fabricación de comprimidos. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras. Por lo tanto, ejemplos no limitantes de materiales incluyen lactosa o azúcar lácteo y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando para la administración oral se desean suspensiones acuosas o elixires el compuesto activo en su interior puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saporíferos, materias colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicina o combinaciones de los mismos.

Para la administración oral la composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión, para la inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como una pomada o crema o para la administración rectal como un supositorio.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de los compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Si se desea, tales

formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente.

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosificaciones exactas. Un experto habitual en la materia apreciaría que la composición puede formularse en dosificaciones subterapéuticas de tal manera que se contemplen dosis múltiples.

En una realización preferida la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y que opcionalmente incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención incluye un procedimiento para el tratamiento de esquizofrenia o psicosis en un mamífero, preferentemente en un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero (preferentemente un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención incluye un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por PDE2, que comprende administrar a un mamífero (preferentemente un ser humano) que lo necesita, una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz inhibiendo la PDE2; más preferentemente, administrar una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz inhibiendo selectivamente PDE2.

Otra realización de la invención proporciona un procedimiento para el tratamiento, en un mamífero, preferentemente un ser humano, de trastornos neurológicos (tales como migraña; epilepsia; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; lesión cerebral; ictus; enfermedad cerebrovasculares (incluyendo arterioesclerosis cerebral, angiopatía amiloide

cerebral, hemorragia cerebral hereditaria e hipoxia-isquemia cerebral); trastornos cognitivos (incluyendo amnesia, demencia senil, demencia asociada con el VIH, demencia asociada con Alzheimer, demencia asociada con Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, demencia relacionada con fármacos, delirio y deterioro cognitivo leve); deficiencia mental (incluyendo síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil); trastornos del sueño (incluyendo hipersomnia, trastornos del sueño relacionados con el ritmo circadiano; insomnio, parainsomnio y falta de sueño) y trastornos psiquiátricos (tales como ansiedad (incluyendo trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por pánico, trastorno por estrés post-traumático y trastorno obsesivo compulsivo); trastorno facticio (incluyendo manía alucinatoria aguda); trastornos en el control de impulsos (incluyendo ludopatía y trastorno explosivo intermitente); trastornos anímicos (incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, estado afectivo mixto, depresión mayor, depresión crónica, depresión estacional, depresión psicótica y depresión post-parto); trastornos psicomotores; trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme y delirante); drogodependencia (incluyendo dependencia a narcóticos, alcoholismo, dependencia a anfetamina, adicción a la cocaína, dependencia de nicotina y síndrome de abstinencia a fármacos); trastornos alimentarios (incluyendo anorexia, bulimia, trastorno de apetito desenfrenado, hiperfagia y pagofagia); y trastornos psiquiátricos pediátricos (incluyendo trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno de conducta y autismo), que comprende administrar, a dicho mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I

o sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención incluye un procedimiento para el tratamiento de esquizofrenia.

Otra realización de la invención incluye un procedimiento para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del compuesto a administrar que aliviará, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas del trastorno que va a tratarse. En lo que respecta al tratamiento de la esquizofrenia, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene el efecto de aliviar hasta cierto punto (o, preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con la esquizofrenia.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, significa, salvo que se especifique de otra manera, retroceso, alivio, inhibición del progreso de, o prevención del trastorno o afección para la cual se aplica el término, uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, salvo que se especifique de otra manera, se refiere al acto de tratar tal y como acaba de definirse anteriormente. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

La administración de los compuestos de Fórmula I puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita administrar los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen las vías de administración oral, intranasal, inhalada, intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramusuclar, intravascular o infusión), tópica y

rectal.

En una realización de la presente invención, la administración de los compuestos de Fórmula I puede efectuarse preferentemente por vías orales.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un bolo sencillo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo requieran las necesidades de la situación terapéutica. Para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación, es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma unitaria de dosificación. La forma unitaria de dosificación, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente separadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que van a tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico necesario. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención se estipulan por y dependen directamente de (a) las características exclusivas del agente quimioterapéutico y del efecto terapéutico o profiláctico particular que va a conseguirse y (b) las limitaciones intrínsecas en la materia de la preparación de compuestos, tal como un compuesto activo para el tratamiento de susceptibilidad en individuos. En una realización de la presente invención, los compuestos de Fórmula I pueden usarse preferentemente para tratar a seres humanos.

Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección que va a aliviarse, y pueden incluir dosis

individuales o múltiples. También debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y con el criterio de la profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito o la realización práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, pudiendo incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por tanto, la presente invención incluye el aumento de la dosis intra-paciente según determine un experto en la materia. La determinación de las dosificaciones y de los regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico se conoce bien en lo que respecta a la técnica y se entendería que una vez proporcionadas las enseñanzas divulgadas en el presente documento, el experto en la materia las llevase a la práctica.

La cantidad administrada del compuesto de Fórmula I dependerá del sujeto que va a tratarse, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la distribución del compuesto y del criterio del médico que lo receta. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg/día en dosis individuales o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto supondría de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 3500 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2000 mg/día.

En algunos casos, pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente mientras que en otros casos pueden emplearse dosis más altas sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis más altas se dividan primero en diversas dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Como se usa en el presente documento, la expresión "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I junto con al menos otro agente farmacéutico o medicinal (por ejemplo, un agente contra la esquizofrenia) bien secuencial o simultáneamente.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de Fórmula I pueden usarse en combinación con uno o más agentes adicionales contra la esquizofrenia los cuales se describen a continuación. Cuando se usa una terapia de combinación, con el compuesto de la invención puede administrarse uno o más agentes adicionales contra la esquizofrenia de manera secuencial o simultánea. En una realización, el agente adicional contra la esquizofrenia se administra a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente adicional contra la esquizofrenia se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente adicional contra la esquizofrenia se administra al mamífero (por ejemplo, a un ser humano) de manera simultánea con la administración del compuesto de la invención.

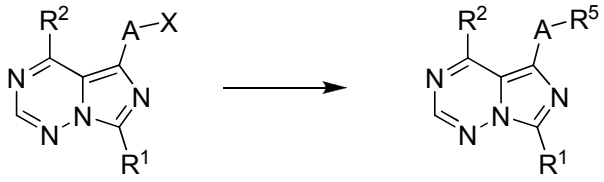
La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la esquizofrenia en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula I, como se ha

definido anteriormente (incluyendo hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sales del mismo farmacéuticamente aceptables), en combinación con uno o más (preferentemente de uno a tres) agentes contra la esquizofrenia, tales como ziprasidona, risperdona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina, blonanserina o Iloperidona, en la que, tomadas en conjunto, las cantidades del agente activo y la combinación son terapéuticamente eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia.

Descripción Detallada de la Invención

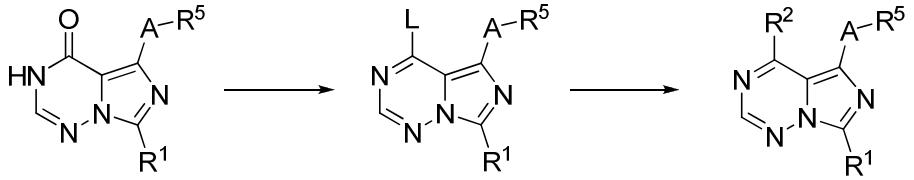
Pueden prepararse compuestos de la Fórmula **I** de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y descripción que les acompaña. A menos que se indique otra cosa, R^1 de R^8, A y n, y la Fórmula **I** extructural son como se han definido anteriormente en los esquemas de reacción y descripciones que les siguen. En general, los compuestos de la presente invención pueden fabricarse por procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los que se conocen en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Se proporcionan ciertos procedimientos para la fabricación de los compuestos de la presente invención como características adicionales de la y se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos pueden describirse en la sección experimental.

Esquema 1



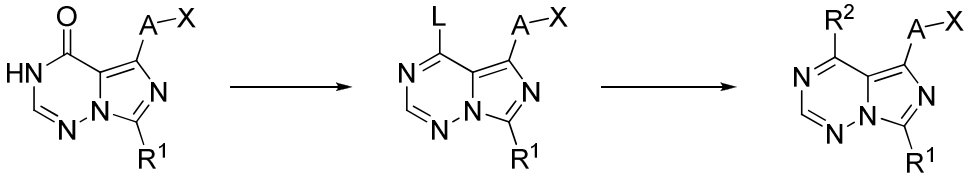
II **I**

Esquema 2



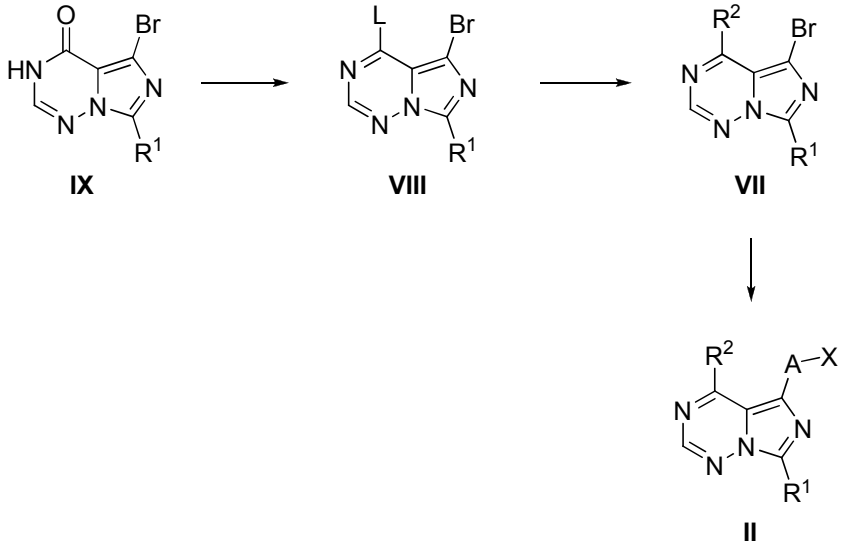
IV **III** **I**

Esquema 3

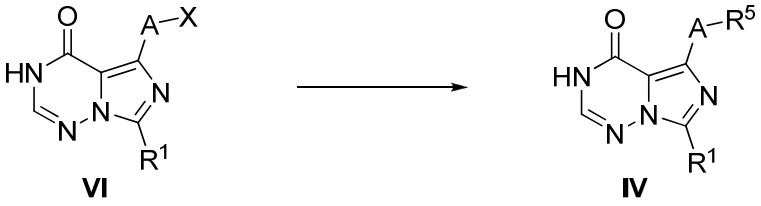


VI **V** **II**

Esquema 4

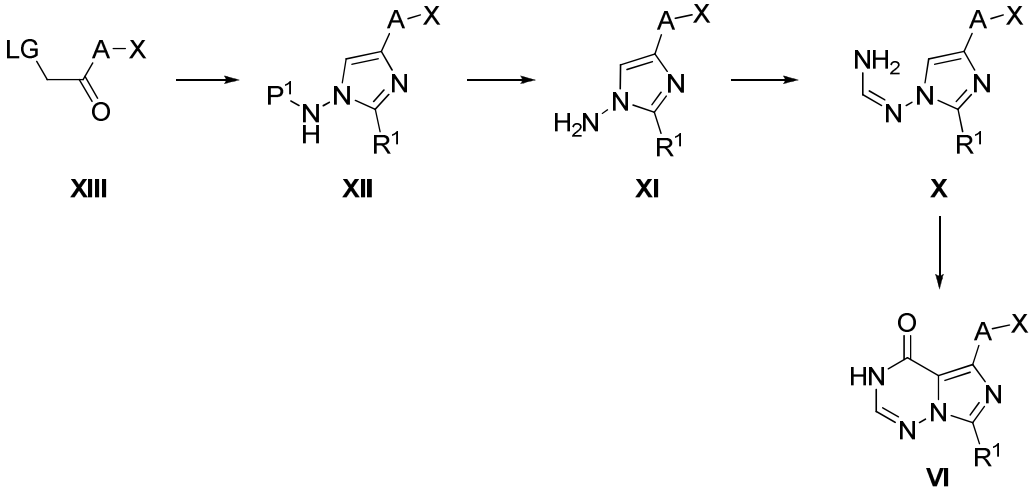


Esquema 5

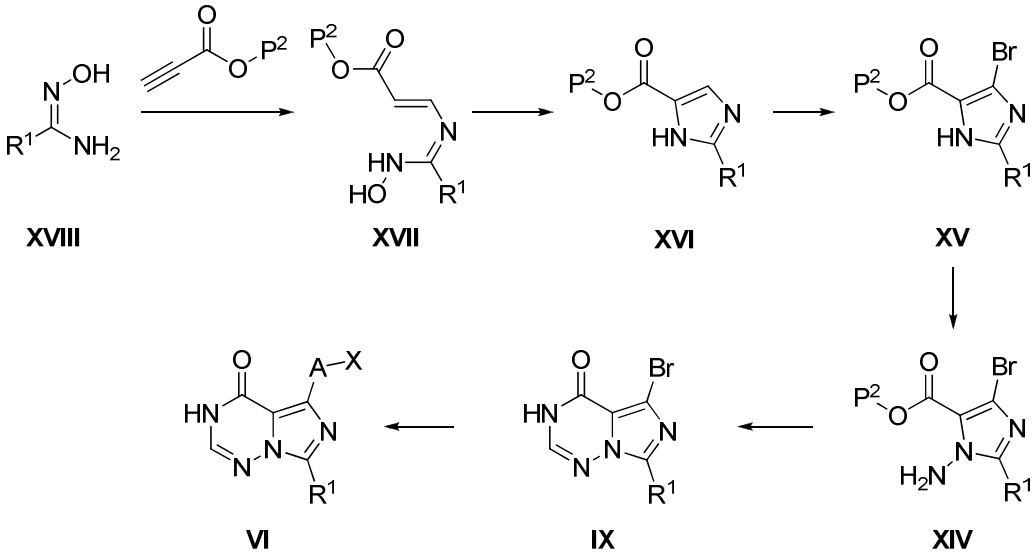


5

Esquema 6

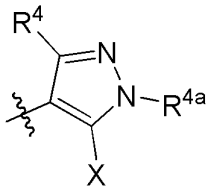


Esquema 7

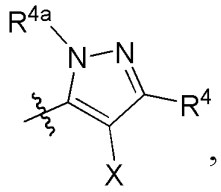


El esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula **I**. Con respecto al Esquema 1, se preparan compuestos de Fórmula **I** en los que R^5 está enlazado a un átomo de carbono en el grupo A a partir de compuestos de

Fórmula **II** en los que "A-X" es

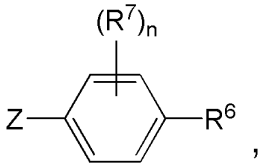


o

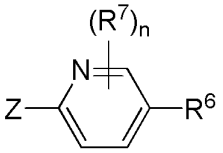


AX1 **AX3**

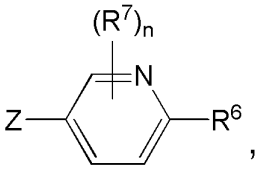
y X es H, Cl, Br, I o triflato, mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un reactivo de Fórmula **R^{5a}** - **$R^{5\ g}$**:



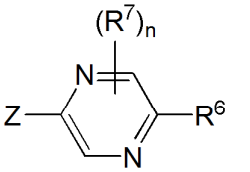
R^{5a}



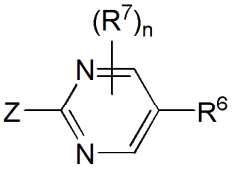
R^{5b}



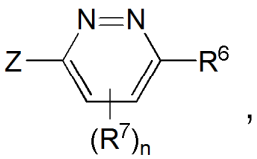
R^{5c}



R^{5d}

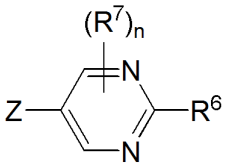


R^{5e}



R^{5f}

o



R^{5g}

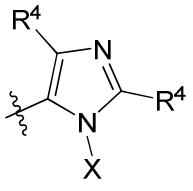
Dependiendo del tipo de reacción empleada, Z puede representar Br, $B(OH)_2$ o $B(OR)_2$, o un resto trialquilestaño. Por ejemplo, cuando X es halógeno o triflato y el reactivo R^5 es un ácido borónico o éster borónico, puede usarse una reacción de Suzuki [A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*, 147-168; N. Miyaura y A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995,** *95*, 2457-2483; A. F. Littke *y col., J.*

Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 4020-4028]. Más específicamente, el yoduro, bromuro o triflato heteroaromático de Fórmula **II** se combina con 1 a 3 equivalentes de ácido aril o heteroaril borónico, o éster borónico y una base adecuada, tal como 2 a 5 equivalentes de carbonato sódico, en un disolvente orgánico adecuado, tal como etanol. Un catalizador de paladio se añade, tal como 0,01 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y la mezcla de reacción se calienta a temperaturas que varían de 60 a 100 ºC durante de 1 a 24 horas. En algunos casos, puede ser ventajoso emplear 1 a 2 equivalentes de cloruro de cobre(I) cloruro y 1 a 2 equivalentes de bromuro potásico en la reacción de Suzuki, en 1,2-dimetoxietano como disolvente. Como alternativa, la reacción de acoplamiento puede realizarse por reacción de la Fórmula **II,** en la que X es H y Z es Br, con 1 a 3 equivalentes del reactivo (R^5)-Br, en presencia de 0,01 a 0,5 equivalentes de dímero cloruro de alilpaladio y una base adecuada, tal como 2 a 4 equivalentes de carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano. La reacción puede realizarse a temperaturas que varían de 100 a 160 ºC durante 24 a 72 horas. Cuando X es halógeno o triflato y Z es trialquilestaño, puede emplearse un acoplamiento de Stille [V. Farina *y col., Organic Reactions* **1997**, *50*, 1-652]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula **II**, en la que X es bromuro, yoduro o triflato, puede combinarse con 1,5 a 3 equivalentes del estannano R^5 en presencia de un catalizador de paladio, tal como 0,05 equivalentes de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y la reacción puede calentarse a temperaturas que varían de 100 a 130 ºC durante 12 a 36 horas. Cuando X es Br, I o triflato y Z es Br o I, puede usarse un acoplamiento de Negishi [E. Erdik, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9577-

9648]. Más específicamente, un compuesto de Fórmula **II**, en la que X es bromuro, yoduro o triflato, puede transmetilarse por tratamiento con 1 a 1,1 equivalentes de un reactivo alquillitio, seguido de una solución de 1,2 a 1,4 equivalentes de cloruro de cinc en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de -80 a -65 ºC. Después de calentar a una temperatura entre 10 y 30 ºC, la reacción puede tratarse con el reactivo R^5-Z, y se calentó a 50 a 70 ºC con adición de un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). La reacción puede realizarse durante periodos que varían de 1 a 24 horas. Ninguna de estas reacciones se limita al empleo del disolvente, base o catalizador descrito anteriormente, puesto que pueden usarse muchas otras condiciones.

Como alternativa, en referencia al Esquema 1, la polaridad de la reacción de acoplamiento **AX1** o **AX3** con cualquiera de **R^{5a}** - **$R^{5\ g}$** puede invertirse. En ese caso, el grupo X de **AX1** o **AX3** es un ácido borónico, boronato o resto trialquilestaño, y el grupo Z de **R^{5a}** - **$R^{5\ g}$** es Cl, Br, I o triflato. La química empleada para crear el enlace carbono-carbono es la misma que la descrita anteriormente.

Con respecto al Esquema 1, compuestos adicionales de Fórmula **I**, en la que R^5 se enlaza a un átomo de nitrógeno en el grupo A, se preparan a partir de compuestos de Fórmula **II**, en la que "A-X" es



AX2

y X es H, mediante acoplamiento catalizado por cobre con un reactivo de

Fórmula **R^{5a}** a través de **$R^{5\ g}$**, en la que Z es un grupo ácido borónico o Z es Cl o Br, de acuerdo con el procedimiento de P. Y. S. Lam *y col., Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944 o el procedimiento de Z. Xi *y col., Tetrahedron* **2008**, *64*, 4254-4259.

El Esquema 2 se refiere a una preparación alternativa de compuestos de Fórmula **I**. Con respecto al Esquema 2, un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 es $N(R^3)_2$ o HNR^3, puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III, en la que L es un triazol o cloro, por reacción con 1,1 a 4 equivalentes de una amina primaria o secundaria, H_2NR^3 o $HN(R^3)_2$, opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado, tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. Las temperaturas adecuadas para la reacción anteriormente mencionada están entre 0 ºC y 100 ºC. Los tiempos de reacción adecuados están entre 20 minutos a 48 horas. Como alternativa, un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 es arilo o heteroarilo, puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III, por reacción con el yoduro de arilo o heteroarilo, bromuro, derivado de trialquilestaño, derivado de cinc, ácido borónico o éster borónico, como se ha descrito para la conversión de la Fórmula **II** en la Fórmula **I** en el Esquema 1, para generar compuestos de Fórmula **I**. Como alternativa, un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 es alquilo, puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III, en la que L es cloro, por reacción con un reactivo de cinc apropiado en una reacción de Negishi, como se ha descrito anteriormente para la conversión de la Fórmula **II** en la Fórmula **I**, en el Esquema 1. (Véase también R. T. Hendricks *y col., Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 410-414). Como alternativa, un compuesto de Fórmula I, en la que R^2 es alquilo,

cicloalquilo o heterocíclico, puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III, en la que L es cloro, por reacción con el reactivo de Grignard apropiado, en presencia de acetilacetonato de hierro(III), como se describe por L.K. Ottesen *y col., Organic Lett*. **2006**, *8*, 1771-1773.

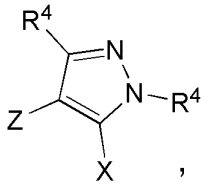
Con respecto al Esquema 2, un compuesto de Fórmula **I**, en la que R^2 es -O-alquil(C_1-C_6)-R^9 o -OR^8, puede prepararse directamente a partir de un compuesto de Fórmula **IV** mediante una alquilación con el haluro correspondiente, o mediante una reacción de Mitsunobu con el alcohol necesario. Véase S. B. Bodendiek *y col., Eur. J. Med. Chem*. **2009**, *44*, 1838-1852; A. F. Khattab *y col., Synth. Commun*. **2006**, 36, 2751-2761; G. Smith *y col*., *J. Med. Chem*. **2008**, *5*1, 8057-8067.

Pueden prepararse compuestos de Fórmula **III**, en la que L es cloro o 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, a partir de un compuesto de Fórmula **IV** por tratamiento con oxicloruro de fósforo, opcionalmente en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol. Más específicamente, de 2 a 4 equivalentes de oxicloruro de fósforo y de 8 a 11 equivalentes de 1*H*-1,2,4-triazol, en un disolvente orgánico apropiado, tal como acetonitrilo o diclorometano, a una temperatura entre -10 y 5 ºC, se tratan con 12 a 15 equivalentes de trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Después de la adición de 1 equivalente de la imidazotriazinona de Fórmula **IV**, la mezcla de reacción puede mantenerse a temperaturas que varían de 25 ºC a la de reflujo durante 2 a 24 horas, proporcionando un compuesto de Fórmula **III**, en la que L es 1*H*-1,2,4-triazol. Si se excluye el 1*H*-1,2,4-triazol de la reacción, que en este caso puede realizarse en tolueno como disolvente, el producto es un compuesto de Fórmula **III**, en la que L es cloro. No es necesario en todos los casos aislar el intermedio de Fórmula **III**, que puede hacerse reaccionar

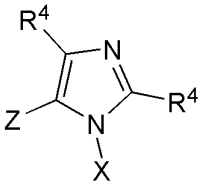
directamente con el reactivo de amina adecuado. Los compuestos de Fórmula **III**, en la que L es triflato pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula IV por procedimientos convencionales; véase B. T. Shireman *et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2103-2108. Estas reacciones no se limitan al empleado del disolvente o base descrita anteriormente, puesto que pueden usarse muchas otras condiciones.

El Esquema 3 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula **II**, en la que R^2 es HNR^3 o $N(R^3)_2$. Los compuestos de Fórmula **II** pueden convertirse en los compuestos de Fórmula **I** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1. Con respecto al Esquema 3, un compuesto de Fórmula **II** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **V** por procedimientos análogos a los de la conversión de la Fórmula **III** en la Fórmula **I**, en el Esquema 2. Los compuestos de Fórmula **V**, en la que L es cloro o 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula **VI**, en la que X es H, Cl, Br o I, por procedimientos análogos a la conversión de compuestos de la Fórmula **IV** en **III,** en el Esquema 2.

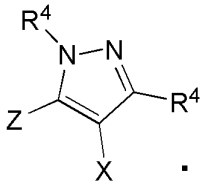
El Esquema 4 se refiere a una preparación alternativa de compuestos de Fórmula **II,** en la que R^2 es HNR^3 o $N(R^3)_2$ y X es H o Cl. Los compuestos de Fórmula **II** pueden convertirse en los compuestos de Fórmula **I** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 1. Con respecto al Esquema 4, los compuestos de Fórmula **II** pueden prepararse a partir de un compuestos de bromo de Fórmula **VII** mediante acoplamiento catalizado por paladio con un compuesto heteroaromático adecuadamente sustituido de Fórmula **ZAX:**



,



o



.

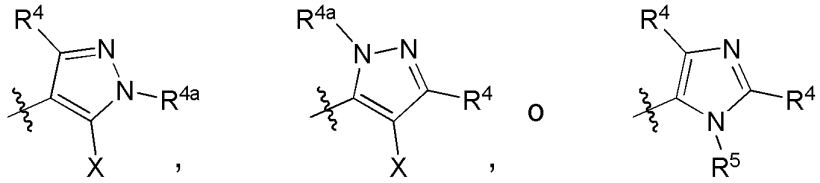
ZAX1 **ZAX2** **ZAX3**

Un compuesto de Fórmula II, X es H en los compuestos **ZAX1** y **ZAX3**; en **ZAX2**, X puede ser H o un grupo protector apropiado para nitrógeno bien conocidos para los expertos en la materia, tal como Boc, *p*-metoxibencilo, alilo o 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Cuando Z es $B(OH)_2$ o $B(OR)_2$, el acoplamiento de enlace carbono-carbono realizarse en condiciones descritas anteriormente para la reacción de Suzuki. Un experto en la materia reconocería que estos procedimientos químicos también pueden ser eficaces si X es R^5; en este caso, el producto será un compuesto de Fórmula **I**. Un compuesto de Fórmula **VII**, en la que R^2 es HNR^3 o $N(R^3)_2$ puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **VIII** por procedimientos análogos a los de la conversión de compuestos de Fórmula **III** en Fórmula **I** en el Esquema 2. Un compuesto de Fórmula **VIII** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **IX** por procedimientos análogos a los de la conversión de compuestos de Fórmula **IV** en Fórmula **III** en el Esquema 2.

El Esquema 5 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula **IV**. Los compuestos de Fórmula **IV** pueden convertirse en los compuestos de Fórmula **I** de acuerdo con los procedimientos del Esquema 2. Con respecto al Esquema 5, un compuesto de Fórmula **IV** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **VI,** en la que X es H, Cl, Br, I, triflato, ácido borónico, boronato o trialquilestaño, de la misma manera que se ha descrito para la conversión de un compuesto de Fórmula **II** en un compuesto de Fórmula **I** en el

Esquema 1.

El Esquema 6 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula **VI**, en la que "A-X" es

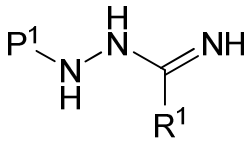


AX1 **AX3** **AX4**

y X es H, Cl, Br, I, triflato, ácido borónico, boronato o trialquilestaño. Un compuesto de Fórmula **VI** puede convertirse en un compuesto de Fórmula **I** usando los procedimientos descritos en el Esquema 3 seguido del Esquema 1, o el Esquema 5 seguido del Esquema 2. Con respecto al Esquema 6, un compuesto de Fórmula **VI** puede generarse a partir de un compuesto de Fórmula **X**, mediante la reacción de 1,1 a 3 equivalentes de 1,1'-carbonildiimidazol o 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) en un disolvente, tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperaturas que varían de 40 a 70 ºC durante 1 a 4 horas.

Un compuesto de Fórmula **X** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **XI** por tratamiento con 2 a 5 equivalentes de acetato de formamidina en un disolvente, tal como 2-butanol, a temperaturas que varían de 60 a 100 ºC durante 1 a 12 horas. Un compuesto de Fórmula **XI** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **XII** mediante la eliminación del grupo protector P^1, en el que P^1 puede ser -(C=O)-arilo, -(C=O)-alquilo, -(C=O)O-alquilo(C_1-C_4) u otro grupo protector adecuado conocido para un experto en la materia**,** mediante hidrólisis básica de la amida o grupo carbamato o, en el caso en el que P^1 es -(C=O)O-*terc*-butilo, reacción con un

exceso de ácido trifluoroacético en disolvente de diclorometano, a una temperatura que varía de 15 a 35 ºC. Un compuesto de Fórmula **XII** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **XIII**, en la que X es H, Cl, Br, I, triflato, ácido borónico, boronato o trialquilestaño y en el que LG es Cl, Br o I, por reacción con 1,1 a 2 equivalentes de un compuesto de R^1-imidohidrazida *N*-protegido de Fórmula

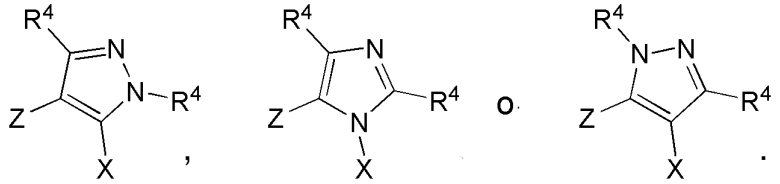


XIX

en la que P^1 es -(C=O)-arilo, -(C=O)-alquilo, -(C=O)O-alquilo(C_1-C_4) u otro grupo protector adecuado conocido para un experto en la materia. Esta reacción puede realizarse en un disolvente, tal como 2-metiltetrahidrofurano y/o 1,2-dimetoxietano a temperaturas que varían de 60 a 90 ºC, en presencia de una base, tal como 2 a 4 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina. El reactivo de imidohidrazida **XIX** puede prepararse mediante reacción de la acil hidrazina necesaria con el iminoéter adecuado, de acuerdo con el procedimiento de D. Hurtaud *y col., Synthesis* **2001**, 2435-2440.

El Esquema 7 se refiere a la preparación de compuestos de Fórmula **VI**, en la que X es H o Cl. Los compuestos de Fórmula **VI** pueden convertirse en compuestos de Fórmula **I** de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3 seguido del Esquema 1, o el Esquema 5 seguido del Esquema 2. Un compuesto de Fórmula **IX** puede usarse para preparar compuestos de Fórmula **I**, como se ha descrito en el Esquema 4 seguido del Esquema 1. Con respecto al Esquema 7, un compuesto de Fórmula **VI** puede sintetizarse a partir

de un compuesto de Fórmula **IX** mediante reacción catalizada por paladio con un compuesto heteroaromático apropiadamente sustituido de Fórmula **ZAX**



ZAX1 **ZAX2** **ZAX3**

En este caso, X es H o Cl en los compuestos **ZAX1** y **ZAX3**; en **ZAX2**, X pueden ser H o un grupo protector apropiado para nitrógeno bien conocido para los expertos en la materia, tal como BOC, *p*-metoxibencilo, alilo o 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo; Z es $B(OH)_2$ o $B(OR)_2$. La reacción de acoplamiento carbono-carbono puede realizarse de una manera similar a la descrita para la conversión del compuesto **VII** en un compuesto de Fórmula **II** en el Esquema 4.

Un compuesto de Fórmula **IX** puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula **XIV**, en el que P^2 es alquilo(C_1-C_4), con 1 a 30 equivalentes de formamida, a temperaturas que varían de 100 a 180 ºC durante 2 a 20 horas. Un compuesto de Fórmula **XIV** puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula **XV** por desprotonación con una base, tal como litio bis(trimetilsilil)amida y posterior aminación con un reactivo, tal como *O*-(4-nitrobenzoil)hidroxilamina u O-(difenilfosfinil)hidroxilamina. *Precaución*: la O-(difenilfosfinil)hidroxilamina es una sustancia altamente energética que ha mostrado la capacidad de descomponerse de forma explosiva en condiciones ambientales. Suele supervisarse cuidadosamente. Un compuesto de Fórmula **XV** puede prepararse por bromación de un compuesto de Fórmula **XVI** de acuerdo con el procedimiento de T. L Grange *y col., Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6301-6303, usando bromo en un disolvente, tal como *N,N*-dimetilformamida a

temperaturas que varían de 60 a 90 ºC, bajo la influencia de una base, tal como bicarbonato potásico. Pueden generarse compuestos de Fórmula **XVI** por ciclación de un compuesto de Fórmula **XVII**, realizada, por ejemplo, por calentamiento en un reactor de microondas de 150 a 190 ºC durante 30 minutos a 3 horas, en un disolvente inerte adecuado, tal como 1,4-dioxano. Se obtienen compuestos de Fórmula **XVII** mediante reacción de un éster de propiolato con una *N'*-hidroxiimidamida de Fórmula **XVIII**, que puede realizarse a temperatura de reflujo en un disolvente, tal como metanol o etanol, durante un periodo de 2 a 24 horas. Los compuestos de Fórmula **XVIII** se obtienen fácilmente a partir de los nitrilos correspondientes, como se informó por X. Yang *y col., J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1015-1022.

Pueden existir compuestos de Fórmula I que tengan centros quirales en forma de estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso, en que el que el compuesto contiene un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos para un experto en la materia. Los compuestos quirales de Fórmula I (y precursores quirales de los mismos)

pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica como fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene isopropanol del 0 al 50 %, típicamente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994), la divulgación de los mismos se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad. Las técnicas estereoselectivas adecuadas son bien conocidas para los expertos en la materia.

Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis*/*trans* (o Z/E). Pueden separarse isómeros *cis/trans* por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Pueden prepararse sales de la presente invención de acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

Los compuestos de Fórmula I que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por

tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente la última base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la presente invención pueden prepararse tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal del ácido deseada también puede precipitar de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición a la solución de un ácido mineral u orgánico apropiado.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido isonicotínico, ácido acético, ácido láctico, ácido pantoteico, ácido bitrártico, ácido acórbico, ácido 2,5-dihidroxibenzoico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido pamoico [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, un ácido

sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares. Aquellos compuestos de Fórmula I que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales sódica y potásica. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de bases de la presente invención son las que forman sales no tóxicas de bases con los compuestos ácidos de Fórmula I. Estas sales pueden prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similar. Estas sales también pueden prepararse tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferentemente, se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se completa la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, en los que uno o más átomos está reemplazado con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico

diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Generalmente, pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otra manera se empela.

En los siguientes Ejemplos y Preparaciones "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "N" significa Normal, "M" significa molar, "ml" significa mililitro, "mmol" significa millimoles, "µmol" significa micromoles, "equiv." significa equivalente, "ºC" significa grados Celsius, "Pa" significa pascales, "UV" significa ultravioleta, "MHz" significa Megahertzio.

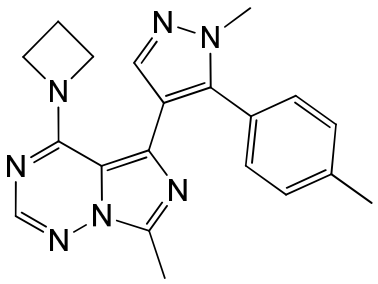
Procedimientos experimentales

Se realizaron experimentos generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos en los que se emplearon reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o humedad. Se usaron generalmente reactivos y disolventes disponibles en el mercado sin purificación adicional, incluyendo disolventes cuando fue adecuado (generalmente productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Generalmente, los productos se secaron al vacío antes de llevarlos a reacciones posteriores o someterlos a ensayos biológicos. Se presentan datos de espectrometría de masas de instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Se expresan desplazamientos químicos por resonancia magnética

nuclear (RMN) en partes por millón (ppm, δ) referidos a picos residuales de los disolventes deuterados empleados.

Para procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a tratamiento cuando fue adecuado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, se escogieron disolventes y proporciones de disolvente para eluyente/gradiente para proporcionar F_r o tiempos de retención adecuados.

Ejemplo 1



4-(Azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Etapa 1. Síntesis de 2-bromo-1-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]etanona

A. Preparación de 1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol

Se combinaron ácido (1-metil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (2,0 g, 16 mmol), 1-bromo-4-metilbenceno (1,96 ml, 15,9 mmol), carbonato sódico (5,05 g, 47,6 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (557 mg, 0,794 mmol) en una

mezcla de agua (20 ml) y 1,2-dimetoxietano (100 ml) y se calentaron a 80 ºC durante 18 horas. Después de la mezcla de reacción se hubiera enfriado, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,15 g, 6,68 mmol, 42 %. CLEM *m/z* 173,1 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, Δv_{AB} = 18 Hz, 4H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

B. Preparación de 4-yodo-1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol

Se añadió *N*-Yodosuccinimida (95 %, 756 mg, 3,19 mmol) a una solución de 1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol (500 mg, 2,90 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 hora a 85 ºC. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un residuo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20 % al 50 % en heptano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 630 mg, 2,11 mmol, 73 %. CLEM *m/z* 299,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,44 (s a, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,26-7,33 (m, 4H), 7,57 (s, 1H).

C. Preparación de 1-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]etanona

Se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (95 %, 1,39 ml, 3,88 mmol) a una mezcla de 4-yodo-1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol (768 mg, 2,58 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (298 mg, 0,258 mmol) y cloruro de litio (98

%, 279 mg, 6,45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la reacción se agitó a 90 ºC durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío; la cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 50 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 460 mg, 2,15 mmol, 83 %. CLEM *m/z* 215,3 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17 (s, 3H), 2,45 (s a, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,28 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, Δv_{AB} = 28 Hz, 4H), 7,99 (s, 1H).

D. Síntesis de 2-bromo-1-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]etanona

Se añadió bromo (97 %, 0,104 ml, 1,97 mmol) a una solución de 1-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]etanona (420 mg, 1,96 mmol) en ácido acético glacial (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 horas a 80 ºC. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10 % al 30 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 353 mg, 1,20 mmol, 61 %. CLEM *m/z* 293,1 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,46 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 7,31 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, Δv_{AB} = 23 Hz, 4H), 8,05 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de *N'*-etanimidoilacetohidrazida

Una mezcla de hidróxido sódico (2,59 g, 64,8 mmol) en etanol anhidro (300 ml) se agitó durante 20 minutos a 50 ºC para lograr la disolución. La solución se

enfrió a 0 ºC y se añadió gradualmente etanimidoato de etilo clorhidrato (8,0 g, 65 mmol); las sales precipitadas se retiraron por filtración, y el filtrado se trató con acetohidrazida (4,80 g, 64,8 mmol) a temperatura ambiente. Esta mezcla se calentó a 80 ºC durante 10 minutos, después se dejó enfriar durante 18 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,4 g, 38 mmol, 59 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6), picos característicos: δ 1,78 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Etapa 3. Síntesis de *N*-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-il}acetamida

Se añadieron *N'*-etanimidoilacetohidrazida (147 mg, 1,28 mmol) y bicarbonato sódico (99 %, 181 mg, 2,13 mmol) a una solución de 2-bromo-1-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]etanona (250 mg, 0,853 mmol) en acetonitrilo (9 ml) y la mezcla se calentó a 80 ºC durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se diluyó con diclorometano y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 236 mg, 0,763 mmol, 89 %. CLEM *m/z* 310,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), que era presuntamente una mezcla de rotámeros: δ 2,10 y 1,77 (2 s, 3H), 2,25 y 2,36 (2 s, 3H), 2,44 y 2,46 (2 s, 3H), 3,69 y 3,72 (2 s, 3H), 6,21 (s, 1H), 7,22-7,33 (4H, m, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,96 (s a, 1H).

Etapa 4, Síntesis de 2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-amina

Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 7,0 ml) a una solución de *N*-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-il}acetamida (236 mg, 0,763 mmol) en metanol (1,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió más cantidad de ácido clorhídrico acuoso 1 N (2,0 ml) y se continuó calentando durante 30 minutos más. Después de un periodo de refrigeración, la solución se basificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo que contenía metanol al 1 %. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 148,5 mg, 0,5555 mmol, 73 %. CLEM *m/z* 268,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,39 (s, 3H), 2,45 (s a, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,45 (s a, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,24-7,32 (m, 4H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,97 (s, 1H).

Etapa 5. Síntesis de *N*-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-il}imidoformamida

Se añadió imidoformiato de etilo clorhidrato (608 mg, 5,55 mmol) a una solución de 2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-amina (148 mg, 0,554 mmol) en etanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 75 ºC durante 66 horas. Se añadió más cantidad de imidoformiato de etilo clorhidrato (300 mg, 2,74 mmol) y se continuó calentando durante 8 horas. A una carga final de imidoformiato de etilo clorhidrato (300 mg, 2,74 mmol) le siguió mantenimiento de la reacción a 75 ºC durante 18 horas más. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato

sódico, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la retirada del disolvente a presión reducida, seguido de purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 10 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 70 mg, 0,24 mmol, 43 %. CLEM *m/z* 295,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD), que era presumiblemente una mezcla de rotámeros o tautómeros: δ 2,20 y 2,25 (2 s, 3H), 2,43 (s a, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,14 y 6,30 (2 s, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,35 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,84 y 7,81 (2 s, 1H).

Etapa 6. Síntesis de 7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 24 mg, 0,60 mmol) a una solución de *N*-{2-metil-4-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-imidazol-1-il}imidoformamida (70 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y la mezcla se calentó a 75 ºC durante 10 minutos. La reacción se enfrió, se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (135 mg, 0,833 mmol), se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Después de que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 55 mg, 0,17 mmol, 71 %. CLEM *m/z* 321,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (s a, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,22 (d a, J = 8 Hz,

2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

Etapa 7. Síntesis de 7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

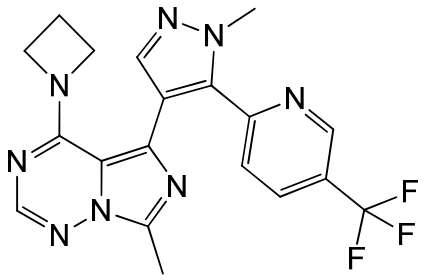
Se pulverizó 1*H*-1,2,4-triazol (162 mg, 2,34 mmol), se mezcló con diclorometano (4,0 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió oxicloruto de fósforo (58,2 µl, 0,624 mmol), seguido después de 1 minuto de la adición gota a gota de trietilamina (0,349 ml, 2,50 mmol). Después de 10 minutos a 0 ºC, el baño de hielo se retiró; 5 minutos después, se añadió 7- metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (50 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas, después se enfrió a 0 ºC y se interrumpió con agua, después se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Este material en bruto se recogió directamente para la siguiente etapa. CLEM *m/z* 372,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,27 (s a, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,86 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (d a, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (s 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Etapa 8. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se añadieron azetidina (27,0 µl, 0,400 mmol) y carbonato de cesio (97 %, 202 mg, 0,601 mmol) a una solución de 7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (material de la reacción anterior, ≤ 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) y la mezcla

de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 5 % en diclorometano), seguido de destilación azeotrópica con heptano, proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg, 0,097 mmol, 61 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 360,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,20-2,28 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,5-3,9 (m muy a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,9-4,3 (m muy a, 2H), 7,21 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,1 Hz, Δv_{AB} = 32,1 Hz, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 2



4-(Azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Etapa 1. Síntesis de 2-etanimidoilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió hidróxido sódico (16,0 g, 400 mmol) en etanol absoluto (1000 ml) a 60 ºC. La solución se enfrió a 0 ºC y después se trató en porciones con etanimidoato de etilo clorhidrato (50 g, 400 mmol); después de 10 minutos, se añadió en una sola porción hidrazincarboxilato de *terc*-butilo (52,9 g, 400 mmol). La reacción se calentó a 70 ºC y se agitó a 70 ºC durante 2,5 horas.

Después, la mezcla se enfrió a 20 ºC y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se trató con metil *terc*-butil éter (500 ml) y etanol (20 ml). Después del sembrado, la mezcla se dejó en agitación durante 18 horas, tiempo después del cual el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con metil *terc*-butil éter enfriado con hielo (500 ml). El sólido se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano:metanol (mezcla 9:1, 300 ml) y la solución se concentró a sequedad. El residuo se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml) y se secó, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo muy pálido. Rendimiento; 50,2 g, 290 mmol, 72 %. CLEM *m/z* 174,3 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9H), 1,88 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona

A. Síntesis de 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona

Se disolvió 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol (41,3 ml, 400 mmol) en tetrahidrofurano (750 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota *N*-butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 160 ml, 400 mmol) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78 ºC. Después de la adición gota a gota de una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (40,9 ml, 400 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a la mezcla de reacción a -78 ºC, el baño de refrigeración se dejó calentar a 0 ºC durante 4 horas. Después, la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1000 ml), se trató con sulfato de magnesio y se agitó durante 30 minutos antes de que se filtrara y se concentrara al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice (se cargó material en una cantidad mínima de diclorometano; Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 100 % en heptano) para

proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 28,5 g, 230 mmol, 57 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,37 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

B. Síntesis de 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona

Una solución de 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona (28,5 g, 230 mmol) en diclorometano (400 ml) se diluyó con etanol absoluto (100 ml) y se trató en porciones con tribromuro de piridinio (95 %, 77,3 g, 230 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo durante el cual se solidificó; la mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml) y agua (400 ml), se trató con sulfito sódico (5 g) y se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua (200 ml), se recogió por filtración, se lavó de nuevo con agua y se secó, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 41,6 g, 205 mmol, 89 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,98 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,95-3,96 (m, 3H).

Etapa 3. Síntesis de [2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]carbamato *terc*-butilo

Se combinaron 2-etanimidoilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo (17,3 g, 99,9 mmol), 2-bromo-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona (16,89 g, 83,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (31,9 ml, 183 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano enfriado con hielo (400 ml) y 1,2-dimetoxietano (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 2,5 horas, la reacción se enfrió y se lavó con una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico (75 ml). La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se disolvió en acetato de etilo caliente (60 ml), se dejaron enfriar a temperatura ambiente y después se enfriaron a 5 ºC durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo frío, después se lavaron con éter dietílico, proporcionando el producto as un sólido de color amarillo muy pálido. Rendimiento: 16,0 g, 57,7 mmol, 69 %. CLEM *m/z* 278,5 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (s a, 9H), 2,23 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,67 (s a, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-amina, sal trifluoroacetato

Una solución de [2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 29 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) y ácido trifluoroacético (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la retirada de los disolventes al vacío, el residuo se agitó en 1:1 de acetato de etilo/heptano durante 18 horas. El sólido resultante se aisló por filtración, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 5,3 g, 18 mmol, 62 %. Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se agitó durante 30 minutos en una mezcla 1:1:1 mezcla de acetato de etilo/heptano/éter dietílico (50 ml); la filtración proporcionó más cantidad de producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento combinado: 7,8 g, 26,8 mmol, 92 %. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,55 (s a, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,85 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H).

Etapa 5. Síntesis de *N*-[2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]imidoformamida

Se combinaron 2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-amina,

sal trifluoroacetato (103,0 g, 353,7 mmol) y acetato de formamidina (98 %, 131 g, 1,23 mol) en 2-butanol (350 ml). La reacción se calentó a 100 ºC durante 3 horas, momento en el que se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla 2:1 de solución de hidróxido sódico 10 N /solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml). Después de agitación vigorosa, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-butanol (4 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el sólido resultante se suspendió con acetonitrilo (550 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con acetonitrilo seco (3 x 100 ml), después se secaron al vacío a 40 ºC durante 2 horas, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 61,5 g, 301 mmol, 85 %. Las aguas madre se concentraron a sequedad, después se disolvieron en acetonitrilo (200 ml) y se dejaron reposar durante 18 horas. El sólido resultante se aisló por filtración, proporcionando más cantidad de producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento combinado: 64,8 g, 317 mmol, 90 %. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD), que era presumiblemente una mezcla de rotámeros o tautómeros: δ 2,25 y 2,29 (2 s, 3H), 3,88 y 3,88 (2 s, 3H), 7,03 y 7,19 (2 s, 1H), 7,39 y 7,94 (2 s, 1H), 7,69 y 7,67 (2 s, 1H), 7,77 y 7,75 (2 s, 1H).

Etapa 6. Síntesis de 7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C1**)

Se combinó *N*-[2-Metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]imidoformamida (58,3 g, 285 mmol) con 1,1'-carbonildiimidazol (98 %, 59,0 g, 357 mmol) en tetrahidrofurano (1140 ml) a 63 ºC y la suspensión se agitó durante 2,5 horas a 65 ºC. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío; el sólido

resultante se suspendió con metanol (400 ml), se calentó a reflujo durante 20 minutos se enfrió a 7 ºC. El sólido se recogió, proporcionando **C1** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 45,9 g, 199 mmol, 70 %. CLEM *m/z* 231,1 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,48 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,79 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 11,59 (s a, 1H).

Etapa 7. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C2**)

Se mezcló 1*H*-1,2,4-triazol molido finamente (278 g, 4,02 mol) con acetonitrilo (700 ml), se enfrió a 0 ºC y se trató gota a gota con oxicloruro de fósforo (62,4 ml, 669 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 ºC. La suspensión se agitó durante 10 minutos, después se trató gota a gota lentamente con trietilamina (607 ml, 4,35 mol) en agitación vigorosa, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 48 ºC. La reacción se agitó durante 15 minutos según se enfriaba a 41 ºC y después se trató en porciones con 7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (77,1 g, 335 mmol). Cuando se completó la adición, la reacción se calentó a 73 ºC durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, punto en el que la cromatografía de capa fina (Eluyente: metanol al 10 % en acetato de etilo) indicó la conversión completa en el sustituido con triazol. La suspensión de reacción se trató sucesivamente con trietilamina (279 ml, 2,00 mol) y clorhidrato de azetidina (94,0 g, 1,00 mol); durante 10 minutos, la temperatura interna aumentó de 18 ºC a 38 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora, se enfrió a 15-20 ºC y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetonitrilo (600 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La pasta resultante se diluyó con agua (650 ml), seguido de solución acuosa de hidróxido sódico (10 N, 450 ml).

Esta suspensión se extrajo con diclorometano (3 x 350 ml) y Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Este filtrado se pasó a través de un lecho de gel de sílice (malla 230-400, 150 g), eluyendo con diclorometano (1 l), seguido de metanol al 10 % en acetato de etilo (1 l). Los eluyentes combinados que contenían el producto se concentraron al vacío y el residuo se lavó con metil terc-butil éter (350 ml), se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico. Este sólido se disolvió en agua (200 ml) y se diluyó una vez más con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 250 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se lavó con metil terc-butil éter (350 ml) y se recogió por filtración, proporcionando **C2** en forma de un sólido de color castaño pálido. Rendimiento: 82,15 g, 305 mmol, 91 %. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,23-2,30 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 4H), 7,61 (s a, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H).

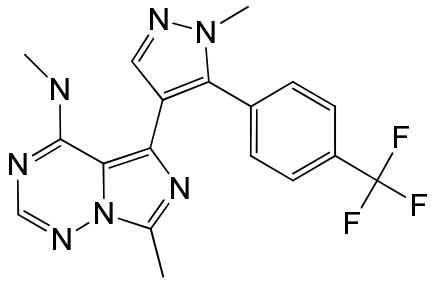
Etapa 8. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se combinaron 4-(Azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (10,0 g, 37,1 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (16,8 g, 74,3 mmol) y carbonato potásico molido (15,4 g, 111 mmol) un matraz de reacción, se purgaron con nitrógeno y se trataron con 1,4-dioxano desgasificado (600 ml). A esta mezcla se le añadió dímero de alilcloruro de paladio (II) (693 mg, 1,86 mmol) y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La reacción se calentó a 102 ºC durante 36 horas, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (400

ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 200 ml). La fase acuosa se neutralizó con bicarbonato sódico sólido y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido cítrico acuoso 1 N, después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de tratamiento con carbono activado de Darco®, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una cantidad mínima de diclorometano y se concentró a presión reducida hasta que se convirtió en un aceite pegajoso. Se añadió éter dietílico (100 ml) y después de que se agitara la mezcla, un sólido comenzó a precipitarse; se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente, y después el sólido de color blanco se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico. Se aisló más cantidad de producto en las aguas madre concentrando el filtrado al vacío y sometiendo el residuo a cromatografía sobre una columna de alúmina (Eluyente: acetato de etilo al 70 % en heptano). El producto de la columna se recristalizó en acetato de tilo al 20 % en heptano caliente, produciendo más cantidad de producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento combinado: 5,3 g, 12,8 mmol, 35 %. Este material se combinó con el producto de una reacción similar (total 15,5 g, 37,4 mmol) y se purificó adicionalmente de la siguiente manera. El material se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente. Se añadió SiliaBond® tiol (SiliCicle, 1,35 mmol/g, 15 g) y la mezcla se agitó durante 20 horas, después se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con carbono activado Darco® (500 mg) y se agitó durante 15 minutos antes de que se filtrara y se concentrara a presión reducida. El aceite resultante se destiló azeotrópicamente con una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo,

proporcionando un sólido de color blanquecino, que se mezcló con heptano (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. La purificación produjo: 14,4 g, 34,7 mmol, 93 %. CLEM *m/z* 415,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,17-2,26 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,3-3,8 (m muy a, 2H), 3,8-4,3 (m muy a, 2H), 4,18 (s, 3H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,79-7,83 (m, 2H), 8,95-8,96 (m, 1H).

Ejemplo 3



N,7-Dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se combinaron bromuro de cobre (II) (99 %, 20,0 g, 88,6 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (90 %, 14,1 ml, 107 mmol) en acetonitrilo (65 ml) y se calentaron a 65 ºC. Se añadió en porciones lentamente 5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,0 g, 59,1 mmol) {Precaución: desprendimiento de gas!} y la reacción se mantuvo a 65 ºC durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico acuoso (3 N, 600 ml), se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5 % al 100 % en heptano, con un mantenimiento de 5 minutos al 32 %), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 9,10 g, 39,0 mmol, 66 %. CLEM *m/z* 233,3 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de ácido 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

Una suspensión de 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,00 g, 34,3 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), agua (20 ml) y etanol (20 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (3,17 g, 75,5 mmol) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La limitación de los disolventes a presión reducida proporcionó un residuo sólido de color blanco, que se diluyó con agua (50 ml), se lavó con éter dietílico (50 ml) y se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico acuoso 6 N. La suspensión espesa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 125 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 6,49 g, 31,7 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 205,2 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H), 7,91 (s, 1H), 12,64 (s a, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 2-bromo-1-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona

Una solución de ácido 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (6,4 g, 31 mmol) en metanol (100 ml) se puso en un baño de agua, se trató en una sola porción con metóxido sódico (95 %, 1,86 g, 32,7 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la eliminación de los volátiles

al vacío, la sal sódica se concentró dos veces en heptano (100 ml). Después, se suspendió en diclorometano (100 ml) y se trató con cloruro de oxalilo (3,15 ml, 35,9 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (2 gotas). La reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El sólido residuo se suspendió en acetonitrilo (100 ml), se trató gota a gota con una solución de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (2 M, 39,0 ml, 78,0 mmol) y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota bromuro de hidrógeno (33 % en ácido acético, 21,9 ml, 125 mmol). Después de 1 hora a 0 ºC, la mezcla de reacción se concentró y el residuo sólido se mezcló con heptano (250 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se agitó vigorosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío; el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 12 % al 100 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanquecino de aproximadamente el 85 % de pureza por análisis CLEM. Rendimiento: 8,10 g, aproximadamente 78 % (corregido por pureza). CLEM *m/z* 282,8 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 8,01 (s, 1H).

Etapa 4. Síntesis de [4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de *terc*-butilo

Se calentaron a reflujo 2-etanimidoilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo (5,9 g, 34 mmol), 2-bromo-1-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona (de la etapa anterior, 8,00 g, aproximadamente 24 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,9 ml, 62,6 mmol) en una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) y 1,2-

dimetoxietano (50 ml). Después de 2,5 horas, la reacción se enfrió y se lavó con una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico (75 ml). La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (Gradiente: metanol del 0 % al 8 % en diclorometano) y el material purificado (7,5 g) se disolvió en éter dietílico (25 ml), se trató con hexano (4 gotas) y se dejó cristalizar. El sólido resultante se recogió y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico frío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color rosa muy pálido. Rendimiento: 6,49 g, 18,2 mmol, 59 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 358,4 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,49 (s a, 9H), 2,16 (s a, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,8-9,3 (s muy a, 1H).

Etapa 5. Síntesis de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-imidazol-1-amina, sal trifluoroacetato

Se disolvió [4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 14,0 mmol) en diclorometano (120 ml), se trató con ácido trifluoroacético (20,9 ml, 281 mmol), y se agitó durante 2,5 horas. Después de la eliminación de los volátiles al vacío, el residuo oleoso se diluyó con éter dietílico (100 ml). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después el sólido se recogió y se lavó con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 4,98 g, 13,5 mmol, 96 %. CLEM *m/z* 256,3 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 2,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Etapa 6. Síntesis de *N*-[4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-

imidazol-1-il]imidoformamida

Se combinó 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-imidazol-1-amina, sal trifluoroacetato (4,90 g, 113,2 mmol) con acetato de formamidina (98 %, 4,92 g, 46,3 mmol) en 2-butanol (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 6 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El sólido de color blanquecino se recogió por filtración y se lavó con 2-propanol seguido de éter dietílico. Después, el sólido se trituró con hidróxido de amonio acuoso (7,5 M, 40 ml); la filtración proporcionó un sólido de color blanco, que se lavó con 2-propanol seguido de éter dietílico para proporcionar el producto. Rendimiento: 2,70 g, 9,54 mmol, 72 %. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD), que era presumiblemente una mezcla de rotámeros o tautómeros: δ 2,26 y 2,31 (2 s, 3H), 3,89 y 3,89 (2 s, 3H), 7,26 y 7,40 (2 s, 1H), 7,41 y 7,96 (2 s a, 1H), 7,85 and 7,82 (2 s, 1H).

Etapa 7. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C3**)

Se combinaron 1,1'-Carbonilbis(1*H*-1,2,4-triazol) (90 %, 2,69 g, 14,8 mmol) y *N*-[4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il]imidoformamida (2,69 g, 9,50 mmol) en 1,4-dioxano (63 ml) y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, después se calentó a 50 ºC durante 1 hora. Se añadió más cantidad de 1,1'-carbonilbis(1*H*-1,2,4-triazol) (90 %, 1,34 g, 7,35 mmol) y se continuó calentando durante 30 minutos. Después de otra adición de 1,1'-carbonilbis(1*H*-1,2,4-triazol) (90 %, 269 mg, 1,48 mmol), se realizó calentamiento a 50 ºC durante 75 minutos más. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se concentró a la mitad de su volumen original; el precipitado se recogió y se lavó con acetato de etilo para

proporcionar un sólido de color blanco. Éste se disolvió en metanol (50 ml), se concentró a sequedad y se trituró con agua (25 ml). Después de la recogida del sólido, se lavó con 2-propanol, seguido de éter dietílico para proporcionar **C3** en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,95 g, 6,31 mmol, 66 %. CLEM *m/z* 309,4 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,53 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H).

Etapa 8. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se mezcló 1*H*-1,2,4-triazol (4,49 g, 65,0 mmol) con acetonitrilo (40 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió oxicloruro de fósforo (1,78 ml, 19,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (10,9 ml, 78,2 mmol). La temperatura se mantuvo a 15-20 ºC durante 30 minutos después de que se completara la adición. En este punto, se añadió 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (2,0 g, 6,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se calentó a 70 ºC durante 18 horas. La reacción se enfrió y se vertió en una solución a 10 ºC de fosfato potásico (97 %, 6,56 g, 30,0 mmol) en agua (30 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se trató con cloruro sódico sólido (5 g) y se agitó durante 5 minutos más. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. La eliminación de los disolventes al vacío proporcionó el producto en bruto en forma de una pasta de color naranja (2,1 g; contenía algo de trietilamina según RMN ^{1}H), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), picos de producto: δ 2,86 (s, 3H), 3,89 (s,

3H), 7,66 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).

Etapa 9. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (**C4**)

Se añadió metilamina (4,31 ml de una solución 2 M en tetrahidrofurano, 8,62 mmol) a una mezcla de carbonato de cesio (9,78 g, 30,0 mmol) y 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (de la reacción anterior, 2,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se interrumpió con una mezcla 1:1 de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y con tetrahidrofurano (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando **C4.** Rendimiento: 1,65 g, 5,12 mmol, 78 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 322,1 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,70 (s, 3H), 3,10 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,46-5,52 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).

Etapa 10. Síntesis de *N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

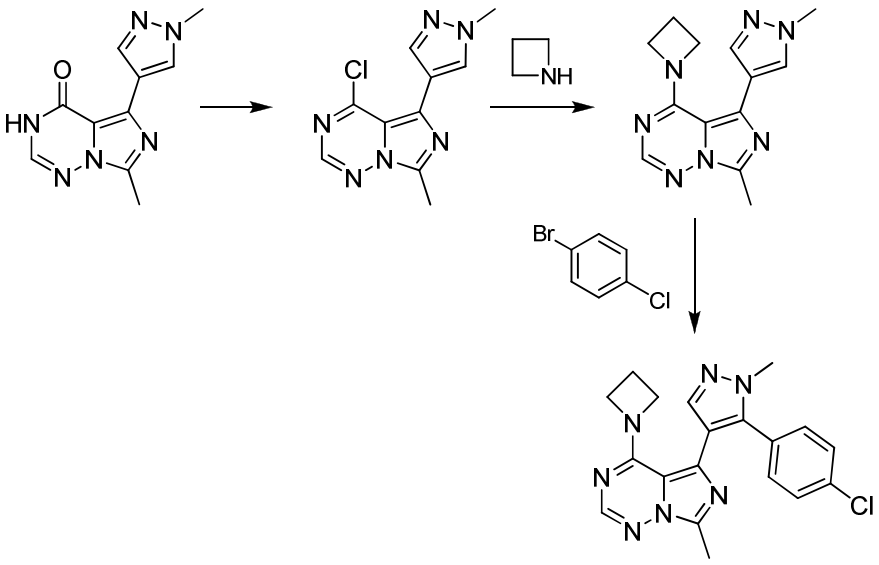
Se combinaron 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (13,26 g, 41,16 mmol) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (98 %, 9,72 g, 50,2 mmol) en etanol (126 ml) y la suspensión resultante se trató con una solución de fosfato potásico (98 %, 11,13 g, 51,39 mmol) en agua (42 ml) y se calentó a 70 ºC durante 40 minutos mientras se aplicaba una corriente fuerte de nitrógeno a través de un burbujeador. Después de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (482 mg, 0,417 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas,

después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 más. La mezcla se filtró a través de un lecho de algodón y el filtrado se concentró al vacío, después se concentró de nuevo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 200 ml). El residuo se reconstituyó en 2-metiltetrahidrofurano (150 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 70 ml, agitado durante 20 minutos). La fase acuosa (pH ~2-3) se descartó. [Esta etapa elimina la mayoría del material de partida desbromado; es importante que el pH del lavado de HCl sea ≥ 2]. Después, la fase orgánica se extrajo dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M: primero con 100 ml (agitando durante 40 minutos), después con 75 ml (agitando durante 20 minutos). La fase acuosa de 100 ml se extrajo de nuevo con 2-metiltetrahidrofurano (80 ml, se agitó durante 30 minutos) para retirar algo de color. Las dos fases de ácido clorhídrico se combinaron y se trataron con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M, 35,5 ml), que ajustó el pH a 6. La mezcla resultante se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (130 ml); la fase orgánica se pasó a través de un lecho de sulfato sódico (74 g) y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Éste se trató con carbono activado G-60 de Darco® (5,03 g) y se centrifugó en un evaporador rotatorio en un baño de agua a 50 ºC durante 1 hora. La solución caliente se filtró a través de una lecho de Celite, aclarando con 2-metiltetrahidrofurano, y el filtrado se concentró a presión reducida. La espuma de color amarillo pálido resultante se trató con metil terc-butil éter (150 ml) y arremolinó en un baño de agua a 50 ºC durante 5 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y se reservó durante 30 minutos más. Los sólidos se recogieron por filtración y se enjuagaron con metil terc-butil éter enfriado (refrigerado con un

baño de hielo - solución acuosa saturada de cloruro sódico; 79 ml), después se suspendieron en heptano (150 ml). Esta mezcla se concentró al vacío a un pequeño volumen y se concentró de nuevo con heptano (2 x 150 ml), a un volumen final de aproximadamente 50 ml. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 11,91 g, 30,75 mmol, 75 %. CLEM *m/z* 388,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,65 (s a, 3H), 3,00 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,49-5,57 (m, 1H), 7,61 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8,2 Hz, Δv_{AB} = 41,4 Hz, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H).

Ejemplo 4

4-(Azetidin-1-il)-5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina



Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se añadió oxicloruro de fósforo (16,07 g, 104,8 mmol) durante 5 minutos a una suspensión de 7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (11,98 g, 52,03 mmol) en tolueno (180 ml). Se añadió

N,N-diisopropiletilamina (27,04 g, 209,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, punto en el que el análisis CLEM indicó que la reacción no se había completado; se añadió más cantidad de oxicloruro de fósforo (3,98 g, 26,0 mmol) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (24 ml) y se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. Durante 50 minutos, la mezcla de reacción se añadió a una mezcla de trietilamina (58 ml), tolueno (60 ml) y agua (120 ml), mientras la temperatura interna se mantenía por debajo de 34 ºC. La agitación se continuó durante 15 minutos más. La fase acuosa se extrajo una vez con tolueno (120 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml) y se secaron pasándolas a través de un lecho de sulfato sódico (71 g). El filtrado se concentró al vacío, proporcionando un producto en bruto en forma de un sólido de color naranja oscuro (9,77 g); éste se trató con tetrahidrofurano (60 ml) y se calentó a reflujo durante 15 minutos para proporcionar una solución. Ésta se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos, se granuló durante 30 minutos, después se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y la torta de filtro se aclaró con metil terc-butil éter preenfriado (refrigerado con un baño de hielo - solución acuosa saturada de cloruro sódico; 65 ml). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja brillante. Rendimiento: 7,59 g, 30,5 mmol, 59 %. CLEM *m/z* 249,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,75 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-

il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Una solución de azetidina (9,21 g, 161 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió a una solución de 4-cloro-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (38,14 g, 153,4 mmol) en diclorometano (310 ml). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se trató con una solución acuosa de bicarbonato sódico (0,89 M, 260 ml, 231 mmol) y se agitó vigorosamente durante 2 horas. Después de que se separaran las fases, un sólido de color blanco se recogió por filtración y se mezcló con agua y diclorometano; no se disolvió por completo. La filtración proporcionó una segunda mezcla de agua/diclorometano, que se combinó con el filtrado original. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio a 45 ºC hasta que comenzó a formarse un sólido en el matraz. Se añadió con agitación metil *terc*-butil éter (400 ml) y la mezcla se granuló durante 1 hora. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 36,07 g, 133,9 mmol, 87 %. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,23-2,31 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

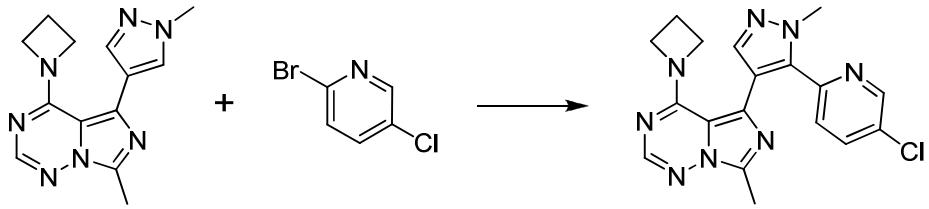
Se combinaron 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (10,0 g, 37,1 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (14,2 g, 74,2 mmol), carbonato potásico recién molido (15,4 g, 111 mmol) y

dímero de alilcloruro de paladio (II) (970 mg, 2,60 mmol) en un matraz de reacción; después el matraz se evacuó al vacío y se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió 1,4-dioxano (180 ml)y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó al vacío y se burbujeó nitrógeno a través de ella durante 5 minutos. El procedimiento de evacuación-purga de nitrógeno se repitió dos veces más. La reacción se calentó a 100 ºC durante 72 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con una reacción idéntica realizada en 5,0 g de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron al vacío, y después de la suspensión en acetato de etilo, el residuo se aplicó a una capa de gel de sílice cubierta con Celite. El lecho se eluyó con acetato de etilo (1,5 l) seguido de una mezcla 9:1 de acetato de etilo / metanol (1 l). Los eluyentes combinados se concentraron al vacío para proporcionar un aceite (25 g), que se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 300 ml). La fase acuosa se basificó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las dos fases orgánicas se combinaron y se lavaron con ácido cítrico acuoso (1 M, 200 ml) y la fase de ácido cítrico acuoso se extrajo con acetato de etilo (8 x 100 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla 1:1 de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico / solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se agitó en una mezcla caliente de heptano (~100 ml) y acetato de etilo (~15 ml), se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El sólido se aisló por filtración para proporcionar un polvo de color blanco (10,6 g). Para

eliminar el paladio residual (0,3 % por análisis *QTI Analytical Services*), este material se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente y se trató con tiol SiliaBond® (SiliCicle, 1,35 mmol/g, 5 g, 6,75 mmol de actividad). La mezcla se agitó durante 20 horas, después se filtró a través de Celite. El filtrado se trató con carbono activado Darco® (500 mg) y se agitó durante 15 minutos antes de que se filtrara y concentrara a presión reducida. El aceite resultante se destiló azeotrópicamente con una mezcla 1:1 de heptano y acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco (9,9 g), que se trituró con una mezcla de heptano (80 ml) y acetato de etilo (10 ml) a reflujo, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 más. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 9,48 g, 25,0 mmol, 67 %. CLEM *m/z* 380,0 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,21-2,28 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,4-4,4 (m muy a, 4H), 3,90 (s, 3H), 7,31-7,36 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplo 5

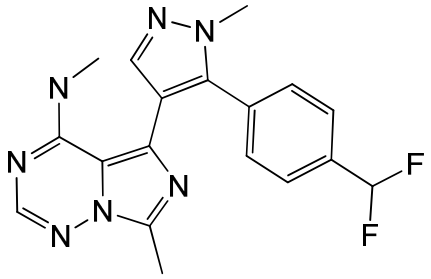
4-(Azetidin-1-il)-5-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina



Síntesis del producto del título se realizó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina en el

Ejemplo 2, con la excepción de que se usó 2-bromo-5-cloropiridina en lugar de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina. En este caso, después del lavado de ácido cítrico, la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo pálido, que después se cristalizó en metanol. El sólido se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (300 ml), se trató con gel de sílice y se agitó durante 18 horas. Se añadió carbón activado Darco® (2 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, momento en el que se filtró a través de una lecho de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 17,6 g, 46,2 mmol, 52 %. CLEM *m/z* 381,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,16-2,25 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,3-3,8 (m muy a, 2H), 3,8-4,3 (m muy a, 2H), 4,12 (s, 3H), 7,40 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,81(s, 1H), 8,65 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H).

Ejemplo 6



5-{5-[4-(Difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1. Síntesis de 2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**C5**).

A. Síntesis de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno. Se añadió en porciones trifluoruro de (dietilamino)azufre (46 g, 0,29 mol) durante 20 minutos a una

solución de 4-bromobenzaldehído (37,7 g, 0,204 mmol) en diclorometano (170 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y se añadió lentamente durante 30 minutos a una solución en agitación de bicarbonato sódico acuoso saturado (377 ml) a 0 ºC. La mezcla bifásica se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (80 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color dorado. La reacción se repitió 10 veces más en lotes de 60 gramos de 4-bromobenzaldehído (material de partida total: 638 g, 3,45 mol) y los aceites resultantes se combinaron y se purificaron por destilación (p.f. 102 ºC a 37 mm de Hg) para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 577,3 g, 2,79 mol, 81 %. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,62 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 7,40 (d a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d a, J = 8,6 Hz, 2H).

B. Síntesis de 2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (25,25 g, 34,5 mmol) en una porción a una mezcla desgasificada de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (160 g, 0,77 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (392,5 g, 1,55 mol) y acetato potásico (303 g, 3,09 mol) en 1,4-dioxano (2,42 l) y la reacción se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo (3 l). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. La reacción se repitió 3 veces más, en

lotes de 50 g, 160 g y 156 g de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (material de partida total, 526 g, 2,54 mol) y los productos crudos combinados se purificaron dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % a 3 % en heptano) para proporcionar un sólidos de color amarillo-blanco (803 g). Éste se recristalizó en metanol (1,6 l) a -20 ºC y el filtrado se concentró a la mitad de su volumen original, se enfrió y el sólido resultante se recogió por filtración. Los sólidos combinados (426 g) se recristalizaron en heptano (500 ml) a -20 ºC, después se fundieron y se vertieron en metanol (200 ml) enfriado en un baño de hielo metanol. La mezcla se disgregó y se filtró para producir **C5** en forma de un sólido. Rendimiento: 250,7 g, 0,987 mmol, 39 %. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,37 (s, 12H), 6,65 (t, J = 56,4 Hz, 1H), 7,52 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,92 (d a, J = 8,0 Hz, 2H).

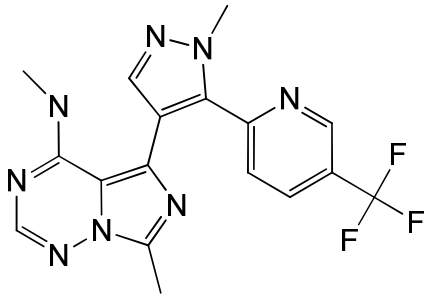
Etapa 2. Síntesis de 5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Se combinaron [5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (13,01 g, 40,38 mmol) y 2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,75 g, 50,18 mmol) en etanol (126 ml) y la suspensión resultante se trató con una solución de fosfato potásico (98 %, 11,04 g, 50,97 mmol) en agua (42 ml) y se calentó a 70 ºC durante 30 minutos mientras se aplicaba una corriente vigorosa de nitrógeno vigorosa a través de un burbujeador. Después de la adición de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (481 mg, 0,416 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 más. La mezcla se filtró a través de un lecho de algodón y el filtrado se concentró al vacío, después se concentró de nuevo con 2-

metiltetrahidrofurano (2 x 150 ml). El residuo se reconstruyó en 2-metiltetrahidrofurano (150 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 70 ml, agitado durante 20 minutos). La fase acuosa (pH ~2-3) se descartó. La fase orgánica se extrajo dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1 M: primero con 100 ml (agitando durante 1 hora), después con 75 ml (agitando durante 20 minutos). La fase acuosa de 100 ml se extrajo de nuevo con 2-metiltetrahidrofurano (75 ml, se agitó durante 20 minutos) para eliminar un color amarillo claro; de esta fase orgánica se precipitó un sólido, que se recogió y se enjuagó con metil *terc*-butil éter para proporcionar cristales de calidad de rayos X. Análisis de rayos X de un solo cristal revelaron que este material era el monohidrato de la sal clorhidrato del producto. Las dos fases de ácido clorhídrico se combinaron y se trataron con una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M, 35,5 ml), que ajustó el pH a 6. La mezcla resultante se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (150 ml); la fase orgánica se pasó a través de un lecho de sulfato sódico (58 g) y se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Esta solución de color amarillo se trató con carbono activado G-60 de Darco® (5,03 g), y se centrifugó en un evaporador rotatorio en un baño de agua a 50 ºC durante 1,5 horas. La solución caliente se filtró a través de una lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo claro resultante se trató con metil terc-butil éter (250 ml) y se centrifugó en un evaporador rotatorio en un baño de agua a 55 ºC durante 1 hora. Se retiraron aproximadamente 100 ml de usando el evaporador rotatorio y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Después, la suspensión se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos más. Los sólidos se recogieron por filtración y se

enjuagaron con metil terc-butil éter enfriado (refrigerado en un baño de hielo - solución acuosa saturada de cloruro sódico; 50 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido pulverulento de color blanco. Rendimiento: 11,27 g, 30,51 mmol, 76 %. CLEM *m/z* 370,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,65 (s a, 3H), 2,98 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,48-5,55 (m, 1H), 6,65 (t, J = 56,3 Hz, 1H), 7,52 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8,4 Hz, Δv_{AB} = 17,9 Hz, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (s a, 1H).

Ejemplo 7



N,7-Dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1. Síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (**C6**)

El producto se sintetizó de una manera similar a la que se ha descrito para la preparación de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina en el Ejemplo 2, con la excepción de que se utilizó 1-(4-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina en lugar de clorhidrato de azetidina y el tratamiento se modificó un poco: después de extraer la suspensión con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico acuoso, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la

filtración, el filtrado se concentró al vacío y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (Eluyente: metanol al 5 % en acetato de etilo). El eluyente se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con metil *terc*-butil éter seguido de éter dietílico, proporcionando **C6.** Rendimiento: 36,0 g, 99,1 mmol, 76 %. CLEM *m/z* 364,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,67 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,82 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Se combinaron *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (10,0 g, 27,5 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (12,4 g, 54,9 mmol) y carbonato potásico en polvo (11,4 g, 82,5 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml) y se calentaron a reflujo durante 10 minutos. Se añadió dímero de cloruro de alilpaladio (98 %, 514 mg, 1,38 mmol) y la reacción se calentó durante 22 horas a 160 ºC en un tubo cerrado herméticamente tapado con un Q-Tube™ (Q Labtech). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 50 % al 100 % en heptano) una espuma de color pardo pálido (7,85 g), que se cristalizó en heptano (~100 ml) y acetato de etilo (~5 ml) para proporcionar el producto en forma de un polvo de color pardo pálido. Rendimiento: 7,00 g, 13,8 mmol, 50 %. CLEM *m/z* 509,1 (M+1). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,34 (s a, 2H), 6,76 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,3, 2,2

Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,95-8,96 (m, 1H).

Etapa 3. Síntesis de *N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Se disolvió *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (7,00 g, 13,8 mmol) en diclorometano (46 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (40 ml, 520 mmol) y metoxibenceno (99,7 %, 7,0 ml, 64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 ºC durante 4 horas, después se concentró al vacío. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto (12 g), que se combinó con el producto en bruto de dos series adicionales de estar reacción (material de partida total: 18,09 g, 35,57 mmol). El material combinado se disolvió en metanol caliente, se dejó enfriar ligeramente y se trató con carbono activado de Darco® (8 g); esta mezcla se calentó durante 1 hora a 50 ºC y se filtró a través de Celite. El volumen del filtrado se redujo y la solución se dejó cristalizar durante 18 horas. Se determinó por RMN ^{1}H que los cristales de color beige resultantes contenían metoxibenceno residual. La trituración con éter dietílico proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento combinado: 8,73 g, 22,5 mmol, 63 %. CLEM *m/z* 389,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,58 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 7,38 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 9,02-9,04 (m, 1H).

Preparación alternativa de *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Etapa 1. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-cloro-7-

metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Una mezcla de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (10,00 g, 32,35 mmol) en tolueno (100 ml) se trató con oxicloruro de fósforo (9,05 ml, 97,1 mmol). Después de la adición gota a gota de *N,N*-diisopropiletilamina (28,2 ml, 162 mmol), la mezcla se calentó a 105 ºC durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se añadió durante 10 minutos a una solución comprendida de trietilamina (30 ml), tolueno (50 ml) y agua (80 ml), mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 36 ºC. Después de 20 minutos más de agitación, las fases se separaron y la fase acuosa (pH ~7) se extrajo con tolueno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico (1 M, 150 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 9,80 g, 29,9 mmol, 92 %. CLEM *m/z* 328,9 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,78 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,75 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Una solución de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-cloro-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (9,80 g, 29,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con 1-(4-metoxifenil)-*N*-metilmetanamina (4,52 g, 29,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se agitó durante una hora más. Después, la fase orgánica se lavó con una solución

acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 12,9 g, 29,2 mmol, 98 %. CLEM *m/z* 443,9 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,71 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,67 (s a, 2H), 6,82 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (d a, J = 8,6 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H).

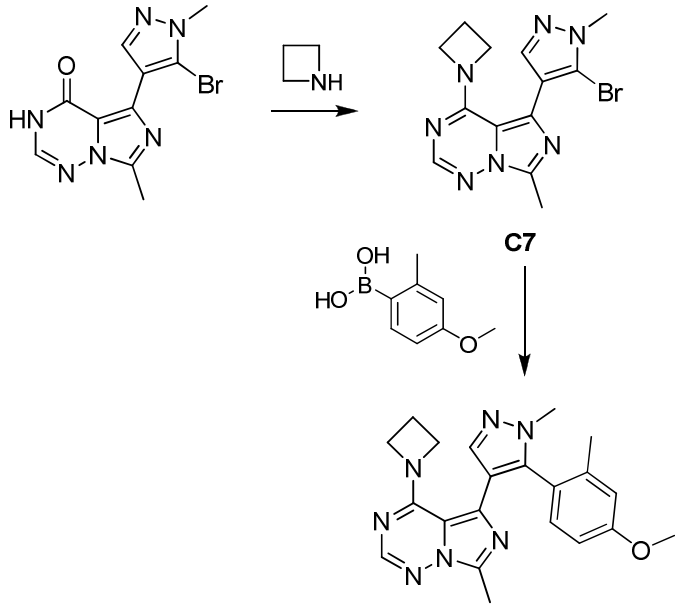
Etapa 3. Síntesis de *N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Una solución de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (3,35 g, 7,57 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se enfrió a -78 ºC y se trató durante 5 minutos con *n*-hexillitio (solución 2,3 M en hexano, 3,46 ml, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se trató en una porción con una solución a -78 ºC de cloruro de cinc (99,5 %, 1,30 g, 9,49 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de agitar durante 5 minutos a -78 ºC, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (2,57 g, 11,4 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 50 ºC, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (99,9 %, 87,9 mg, 0,076 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró al vacío; el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución de producto se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó un aceite

de color amarillo pálido (2,3 g), que se cristalizó en heptano, proporcionando el producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 1,58 g, 3,11 mmol, 41 %. APCI *m/z* 509,5 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,54 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,34 (s a, 2H), 6,76 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,94-8,96 (m, 1H).

Ejemplo 8

4-(Azetidin-1-il)-5-[5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina



Etapa 1. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C7**)

Una mezcla de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (5,02 g, 16,2 mmol) y tolueno (100 ml) se trató con oxicloruro de fósforo (7,50 ml, 80,5 mmol) y se calentó a 45 ºC. Se añadió *N,N*-

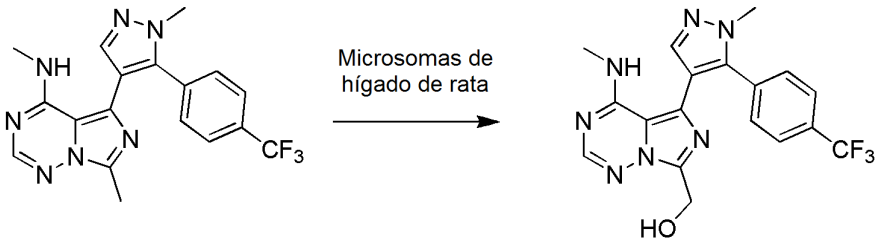
diisopropiletilamina (17,0 ml, 97,6 mmol) en cuatro porciones iguales, esperando que la exotermia disminuyera antes de añadir otra porción. La mezcla de reacción se calentó a 95 ºC durante 42 horas, se enfrió a 35 ºC y se añadió a una solución acuosa de fosfato potásico (2,5 M, 45,0 ml), también a 35 ºC, en cuatro porciones; durante esta adición, la temperatura aumentó a 63 ºC. La mezcla resultante se filtró a través de Celite, que después se enjuagó con más cantidad de tolueno. La fase orgánica del filtrado se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (0,57 M, 30 ml), después se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml) y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío a un volumen de aproximadamente 100 ml. Éste se añadió a una solución de azetidina (2,34 g, 41,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, momento en el que se vertió en cuatro porciones con agitación vigorosa en una solución acuosa de bicarbonato sódico (0,65 M, 125 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío a un volumen de aproximadamente 75 ml. Se añadió heptano (100 ml) con agitación vigorosa y la mezcla se granuló a temperatura ambiente durante 2 horas, después se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar **C7.** Rendimiento: 4,45 g, 12,8 mmol, 79 %. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,24-2,33 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,5-4,5 (m muy a, 4H), 3,96 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se combinó 4-(azetidin-1-il)-5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (200 mg, 0,574 mmol) con ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (180 mg, 1,08 mmol), fosfato potásico dihidrato (98 %, 571 mg, 2,25 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (99,9 %, 65,9 mg, 0,057 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (12 ml) y se calentó en un reactor de microondas a 150 ºC durante 60 minutos. Esta mezcla de reacción se combinó con productos de reacción en bruto de otras tres reacciones idénticas y se vertieron en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato sódico, los extractos orgánicos se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyentes: mezclas de heptano / acetato de etilo / metanol, proporciones de 90:15:10 seguido de 60:30:10, 45:55:10, 30:70:10) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento combinado: 508 mg, 1,30 mmol, 56 %. CLEM *m/z* 390,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,08 (s, 3H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,8-4,2 (m muy a, 4H), 6,72-6,76 (m, 2H), 7,17-7,24 (m a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 9

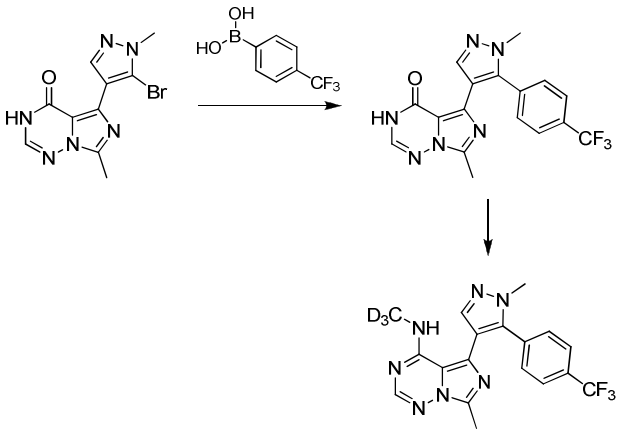
[4-(Metilamino)-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il]metanol



Se incubó *N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, a una concentración de sustrato de 50 µM, durante 1 hora con microsomas de hígado de rata y NADPH (1 mM) (concentración de la proteína 21,1 mg/ml; volumen de incubación 25 ml). Se extrajeron incubaciones con 4 volúmenes de acetonitrilo. Después de la centrifugación a 3400 rpm, el sobrenadante se evaporó a 25 ºC en un Turbovap. El residuo se reconstituyó con acetonitrilo acuoso al 5 y se sometió a purificación por HPLC preparativa de fase inversa (Columna: Zorbax Rx-C8 [Agilent], 250 x 9,6 mm, 5 µm; Fase móvil A: formiato amónico acuoso 5 mM, pH 3; Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente: B del 10 % al 90 %; detección UV a 254 mm). Las fracciones que contenían el metabolito M+16 se secaron para proporcionar el producto en forma de un sólido. EM m/z 404 (M+H). RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 2,71 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,68 (c a, J = 4,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 10

7-Metil-*N*-(metil-d_3)-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



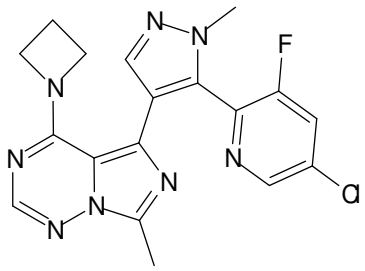
Etapa 1. Síntesis de 7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona

Se combinaron 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (200 mg, 0,647 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (96 %, 128 mg, 0,647 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (60,1 mg, 0,052 mmol) y carbonato sódico (206 mg, 1,94 mmol) en etanol (4 ml) y se sometieron a radiación por microondas a 130 ºC durante 45 minutos, después se calentaron a 100 ºC durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [metanol al 5 % / trietilamina al 5 % / acetato de etilo al 90 %] del 50 % al 100 % en heptano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 90 mg, 0,24 mmol, 37 %. CLEM *m/z* 375,4 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,47 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,56 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 7-metil-*N*-(metil-d_3)-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Se convirtió 7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona en el producto de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,5-*f*][1,2,4]triazina en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó metil-d_3-amina en lugar de clorhidrato de azetidina. En este caso, la reacción se trató mediante eliminación del disolvente al vacío, seguido de la adición de agua y extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [metanol al 5 % / trietilamina la 5 %/ acetato de etilo al 90 %] del 0 % al 100 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite gomoso. Rendimiento: 20 mg, 0,051 mmol, 42 %. CLEM *m/z* 391,4 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,51 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H)

Ejemplo 11



4-(Azetidin-1-il)-5-[5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Etapa 1. Síntesis de 5-cloro-3-fluoro-2-(trimetilestanil)piridina

Se disolvió 2,5-dicloro-3-fluoropiridina (98 %, 254 mg, 1,50 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se

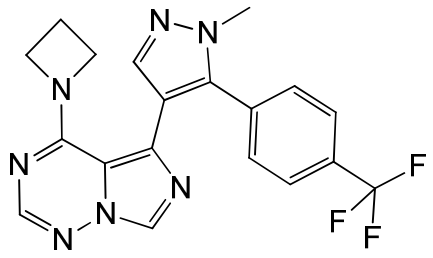
añadieron hexametildiestannano (99 %, 0,346 ml, 1,65 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (99 %, 138 mg, 0,195 mmol) y trifenilarsina (97 %, 47,4 mg, 0,150 mmol); después, el tubo se enjuagó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió dos veces a cromatografía sobre alúmina bálica (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20 % en heptano), proporcionando el producto. Rendimiento: 390 mg, 1,32 mmol, 88 %. CLEM *m/z* 296,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,34-0,49 (m, 9H), 7,29 (dd, J = 6,5, 1,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,0, 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-[5-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

Se combinaron 4-(azetidin-1-il)-5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (35 mg, 0,10 mmol) y 5-cloro-3-fluoro-2-(trimetilstannil)piridina (59,5 mg, 0,202 mmol) en tolueno (1 ml) en un tubo que puede cerrarse herméticamente y se trataron con diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (99 %, 3,50 mg, 0,0050 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 24 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y el lecho se lavó con acetato de etilo. Después de la retirada del disolvente del filtrado a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 1 % en acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 20 mg, 0,050 mmol, 50 %. CLEM *m/z* 399,1 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,21-2,30 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,86-4,14 (m a, 4H), 3,98 (s, 3H), 7,40 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,51-

8,53 (m, 1H).

Ejemplo 12



4-(Azetidin-1-il)-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal trifluoroacetato

Etapa 1. Síntesis de 2-{[(4-metoxibencil)amino]metileno}hidrazincarboxilato de metilo.

Se disolvieron 2-(etoximetileno)hidrazincarboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento de N. Shao *y col., Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 6743-6746; 5,00 g, 34,2 mmol) y 4-metoxibencilamina (4,44 ml, 34,2 mmol) en etanol (20 ml) y la reacción se calentó a 50 ºC durante 2 horas, después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La filtración proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 4,80 g, 20,2 mmol, 59 %. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,69 (s a, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,27 (s a, 2H), 6,80 and 7,62 (2 s a, 1H), 6,89 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,19-7,28 (m a, 2H).

Etapa 2. Síntesis de 2-[2-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-2-formilhidrazincarboxilato de metilo.

Se combinaron 2-{[(4-metoxibencil)amino]metileno}hidrazincarboxilato de metilo (3,28 g, 13,8 mmol), 2-bromo-1-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanona (3,90 g, 13,8 mmol) y carbonato sódico (1,16 g, 13,8 mmol) en una mezcla de *N,N*-diisopropiletilamina (99,5 %, 2,30 ml, 13,8 mmol) y acetonitrilo (30 ml). La

reacción se calentó a 80 ºC durante 18 horas, momento en el que se añadió agua, y se continuó calentando durante 10 minutos. Después de eliminación del disolvente al vacío, el residuo acuosa se repartió entre agua y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto (1,20 g), contaminado con algunas impurezas. Este material se recogió directamente para la siguiente etapa. CLEM *m/z* 319,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ, picos de producto: 3,74 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,82 (s a, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,24 (s, 1H).

Etapa 3. Síntesis de [4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de metilo.

Se mezcló 2-[2-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-2-formilhidrazincarboxilato de metilo (1,20 g, 3,76 mmol) con acetato amónico (1,16 g, 15,0 mmol), formamida (4 ml) y acetonitrilo (5 ml). La reacción se calentó a 130 ºC y el acetonitrilo se dejó hervir durante 10 minutos. El calentamiento se continuó durante 4 horas más. Después de la adición de agua, la mezcla en bruto se extrajo ocho veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [metanol al 10 % en acetato de etilo] del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color rosáceo. Rendimiento: 800 mg, 2,67 mmol, 19 % en dos etapas. CLEM *m/z* 299,8 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,80 (s a, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J

= 1,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Etapa 4. Síntesis de 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-amina.

Una mezcla de [4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de metilo (400 mg, 1,33 mmol) y solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 1,33 ml, 1,33 mmol) se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla acuosa se extrajo cinco veces con 2-butanol y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 310 mg, 1,28 mmol, 96 %. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,89 (s, 3H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

Etapa 5. Síntesis de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona.

Se combinaron acetato de formamidina (98 %, 132 mg, 1,24 mmol) y 4-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-imidazol-1-amina (300 mg, 1,24 mmol) en 2-butanol (10 ml) y se calentaron a 110 ºC durante 3 horas. Se añadió más cantidad de acetato de formamidina (98 %, 132 mg, 1,24 mmol) y se continuó calentando durante 18 horas más. Después de enfriar la reacción, se añadieron agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar la amidina intermedia en forma de un sólido de color blanco (260 mg, 0,966 mmol). CLEM *m/z* 269,1 (M+1). Ésta se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml) y se trató con 1,1'-carbonilbis(1*H*-1,2,4-triazol) (212 mg, 1,16 mmol); la reacción se calentó a 70 ºC durante 18

horas, después se concentró a presión reducida. Después de la adición de diclorometano y metanol al residuo, la mezcla se filtró, el filtrado se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó (Gradiente: [90:5:5 de acetato de etilo/trietilamina/metanol] del 0 % al 100 % en heptano) para proporcionar el producto. Rendimiento: 55 mg, 0,19 mmol, 19 %. CLEM *m/z* 295,0 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 3,95 (s, 3H), 7,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Etapa 6. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C8**).

Se añadió oxicloruro de fósforo (0,046 ml, 0,503 mmol) a una mezcla de 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (50 mg, 0,17 mmol) en tolueno (1 ml). Después de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (99,5 %, 0,149 ml, 0,84 mmol), la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano y se trató con azetidina (0,023 ml, 0,34 mmol). Después de 66 horas, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0 % al 10 % en acetato de etilo) para proporcionar **C8.** Rendimiento: 25 mg, 0,075 mmol, 44 %. CLEM *m/z* 336,1 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,26-2,34 (m, 2H), 3,5-4,4 (m muy a, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H).

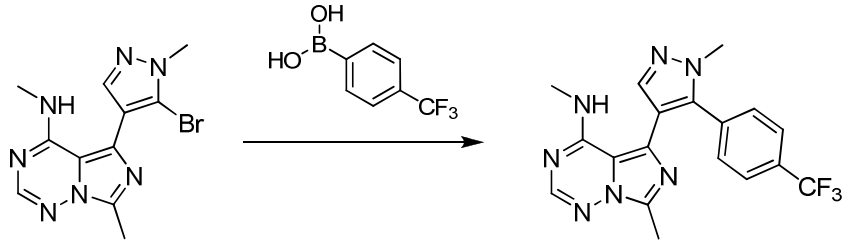
Etapa 7. Síntesis de 4-(azetidin-1-il)-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal trifluoroacetato

Se combinaron 4-(azetidin-1-il)-5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (15 mg, 0,045 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (9,50 mg, 0,0500 mmol),

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (4,6 mg, 0,0040 mmol) y carbonato sódico (9,5 mg, 0,090 mmol) en etanol (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5 % al 100 %). Rendimiento: 4,5 mg, 0,011 mmol, 24 %. Tiempo de retención: 2,32 minutos (Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: lineal, B del 5 % al 95 % durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto). CLEM *m/z* 400,2 (M+1).

Procedimiento A

Reacción de Suzuki en condiciones de microondas: síntesis alternativa de *N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

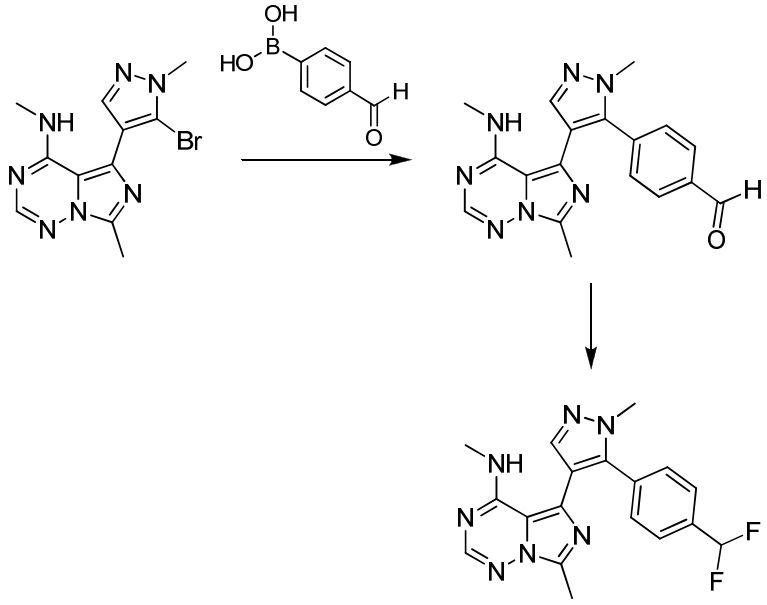


Se combinaron 5-(5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (500 mg, 1,55 mmol), ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (590 mg, 3,11 mmol), carbonato sódico (329 mg, 3,10 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (179 mg, 0,155 mmol) y etanol (10 ml) en un recipiente para microondas. La reacción se sometió a radiación por microondas a 130 ºC durante 45 minutos a 200 W. La reacción se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por

cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: tetrahidrofurano al 20 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 423 mg, 1,13 mmol, 73 %. CLEM *m/z* 388,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,62 (s, 3H), 2,99 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,46-5,53 (m, 1H), 7,60 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, Δv_{AB} = 48 Hz, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Procedimiento B

Fluoración del grupo carbonilo: síntesis alternativa de 5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Etapa 1. Síntesis de 4-{1-metil-4-[7-metil-4-(metilamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1*H*-pirazol-5-il}benzaldehído

Se combinaron 5-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (1,18 g, 3,66 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (604 mg, 4,03 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (423 mg, 0,366 mmol) y

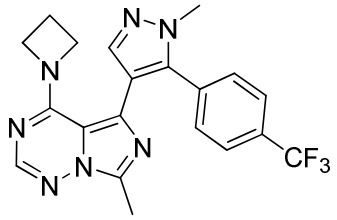
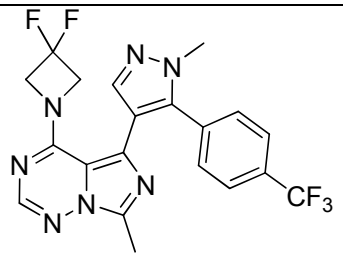
carbonato sódico (776 mg, 7,32 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: [18:1:1 de acetato de etilo/metanol/trietilamina] del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto en bruto (900 mg), que se recogió directamente para la siguiente etapa. CLEM *m/z* 348,2 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD), únicamente picos de producto: δ 2,57 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,51 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H).

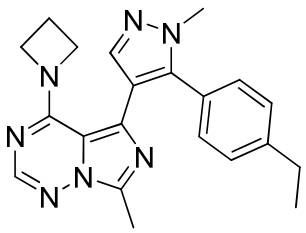
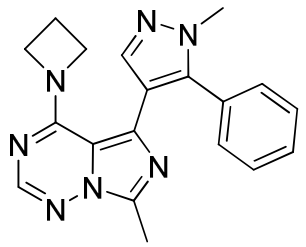
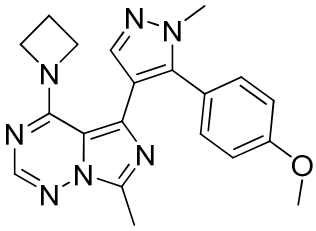
Etapa 2. Síntesis de 5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

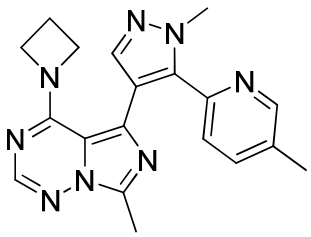
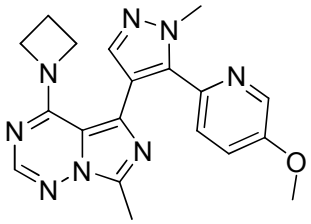
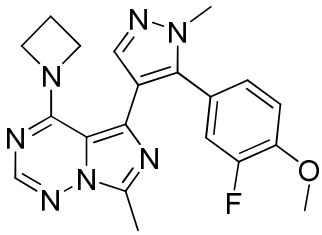
Se disolvió 4-{1-metil-4-[7-metil-4-(metilamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1*H*-pirazol-5-il}benzaldehído (de la etapa anterior, 900 mg) en diclorometano (8,6 ml) y se trató con trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,34 ml, 2,6 mmol). Después de haber agitado la reacción durante 18 horas, se añadió más cantidad de trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,40 ml, 3,0 mmol) y se continuó agitando durante 3 horas. A una carga más de trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,40 ml, 3,0 mmol) le siguió 1 hora de agitación. Después, la reacción se diluyó con diclorometano y solución acuosa de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: {18:1:1 de acetato de etilo / metanol / trietilamina} del 0 % al 100 %

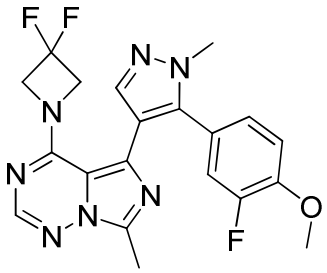
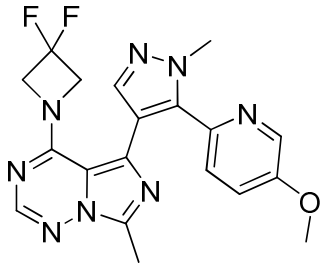
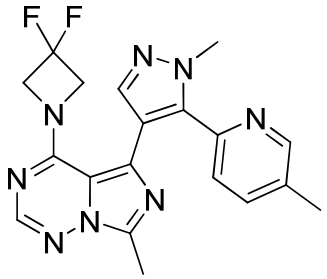
en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color beige. Rendimiento: 370 mg, 1,00 mmol, 27 % en 2 etapas. CLEM *m/z* 370,1 (M+1). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,76 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 7,50 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, Δv_{AB} = 54 Hz, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).

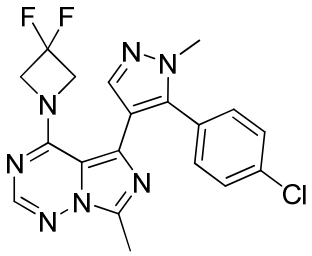
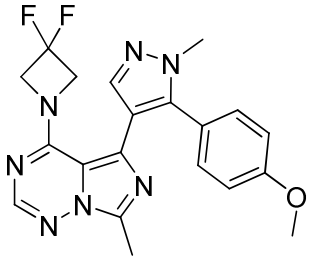
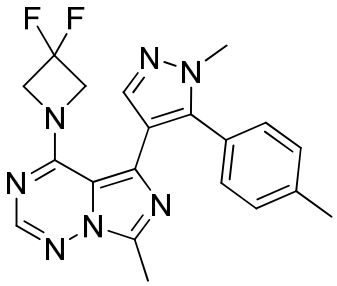
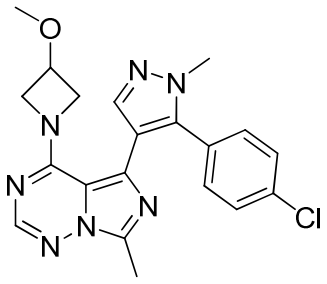
Tabla 1

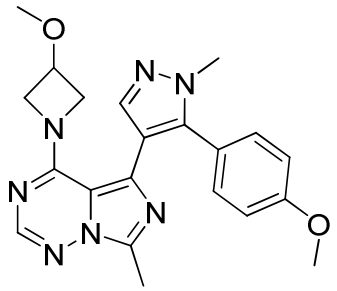
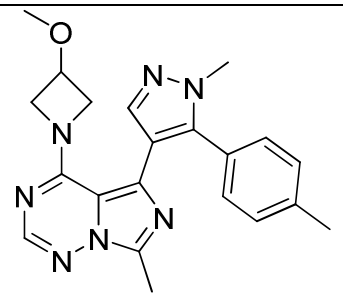
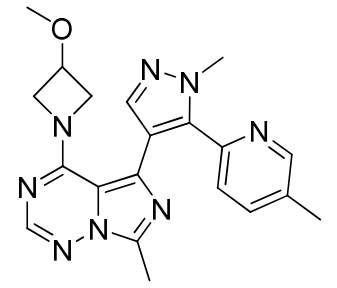
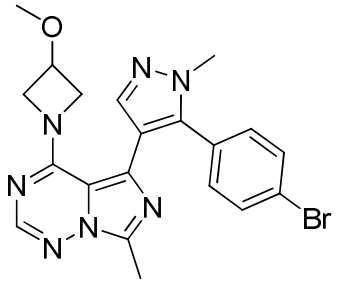
Nº Ej.	Estructura	Procedimiento de prep.; material de partida	Nombre IUPAC	RMN ^{1}H(400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); CLEM, ión observado *m/z* (M+1) o tiempo de retención de HPLC (minutos); ión de CLEM observado *m/z* (M+1) (a menos que se indique otra cosa)
13		Ej. 1	4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,22-2,31 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,5-4,4 (m muy a, 4H), 3,93 (s, 3H), 7,55 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,65 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); 414,5
14		Ej. 1	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,68 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,08-4,21 (m a, 4H), 7,53 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,66 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H); 450,5

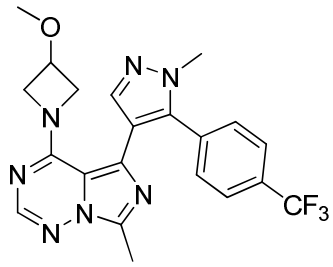
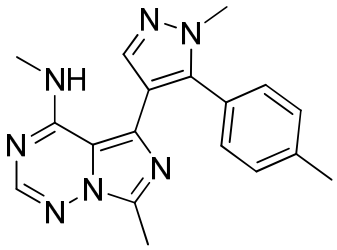
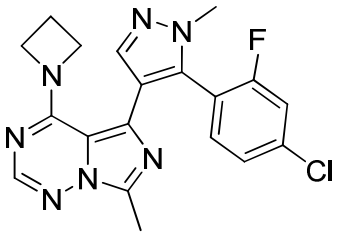
15		Ej. 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-etilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,64 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,5-3,9 (m muy a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,9-4,3 (m muy a, 2H), 7,18 (d a, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); 374,1
16		Ej. 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-(1-metil-5-fenil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$): 2,20-2,27 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,5-3,9 (m muy a, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,9-4,3 (m muy a, 2H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); 346,1
17		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,17-2,27 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,5-4,3 (m muy a, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,86 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (s, 1H); 376,1

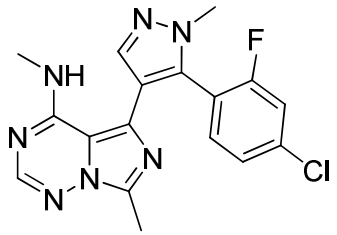
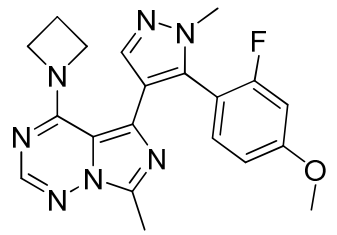
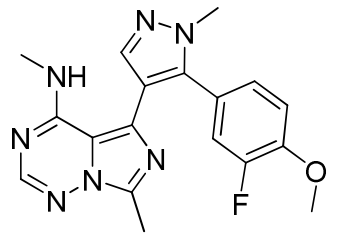
18		Ej. 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,15-2,24 (m, 2H), 2,34 (s a, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,5-3,8 (m muy a, 2H), 3,9-4,2 (m muy a, 2H), 4,11 (s, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,51-8,53 (s a, 1H); 361,5
19		Ej. 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,16-2,24 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,5-3,8 (m muy a, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,9-4,2 (m muy a, 2H), 4,09 (s, 3H), 7,05 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 377,5
20		Ej. 2[1]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,24-2,32 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 3,5-3,9 (m muy a, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,9-4,3 (m muy a, 2H), 6,95 (dd, J = 8,9, 8,5 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); APCI *m/z* 394,2 (M+1)

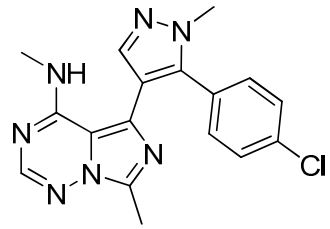
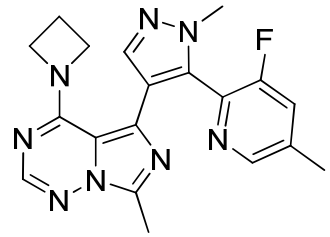
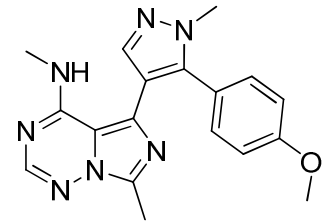
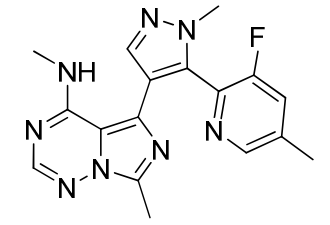
21		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,68 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,07-4,24 (m a, 4H), 6,95 (dd, J = 8,6, 8,4 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 8,5, 2,1, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)
22		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,07-4,23 (m a, 4H), 7,06 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,66 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,39 (d a, J = 3,0 Hz, 1H); 413,5
23		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,34 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,05-4,22 (m muy a, 4H), 4,10 (s, 3H), 7,24-7,27 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H); 397,5

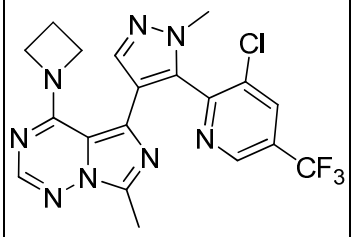
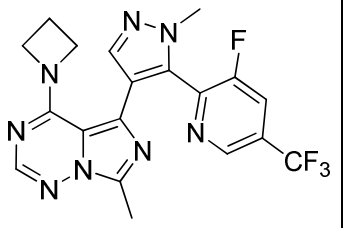
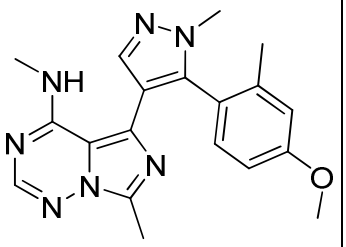
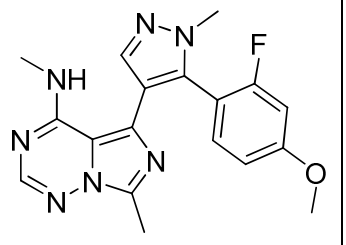
24		Ej. 2[1]; **C1**	5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,67 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,06-4,22 (m a, 4H), 7,33 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 26,4 Hz, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); APCI *m/z* 416,3, 418,4 (M+1)
25		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-5-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,68 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,03-4,24 (m a, 4H), 6,89 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 (d a, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); APCI *m/z* 412,4 (M+1)
26		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,35 (s a, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,03-4,25 (m a, 4H), 7,19 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 16 Hz, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,83 (s, 1H); 396,1
27		Ej. 2[1]; **C1**	5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-4-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: 2,64 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,33 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,5 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 22,5 Hz, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H); 410,6

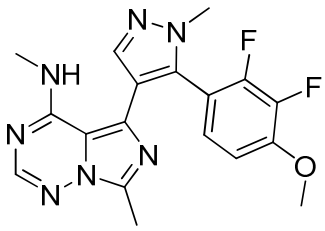
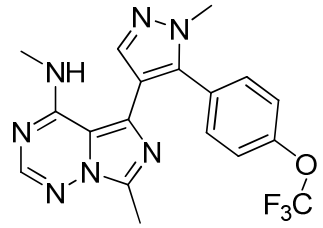
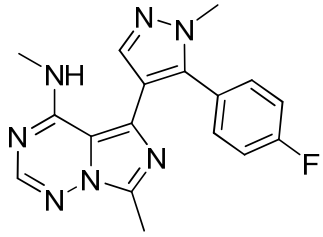
28		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-5-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$), picos característicos: 2,65 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,09-4,12 (m, 1H), 6,88 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de disolvente), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); 406,6
29		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,34 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); 390,6
30		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(5-metilpiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,33 (s a, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,51-8,52 (m, 1H); 391,6
31		Ej. 2[1]; **C1**	5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-4-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,64 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (s, 1H); 454,6

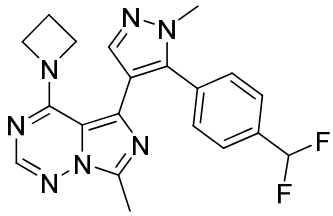
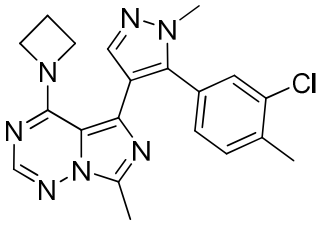
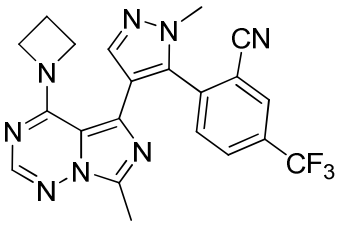
32		Ej. 2[1]; **C1**	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,65 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,10-4,13 (m, 1H), 7,52 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,64 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); 444,6
33		Ej. 8[2]; **C4**	*N*,7-dimetil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$): 2,36 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,89 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,40-5,45 (m, 1H), 7,20 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8,3 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 18,3 Hz, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,84 (s, 1H); 334,5
34		Ej. 10; **C3**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(400 MHz, CD_3OD): 2,23-2,32 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,6-4,3 (m muy a, 4H), 3,85 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 10,2, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,74 (s, 1H); 398,4, 400,4

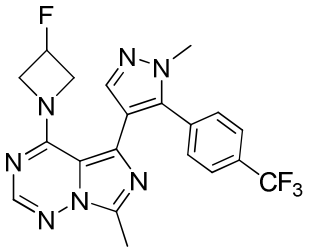
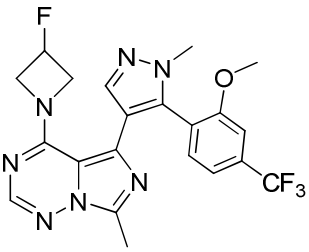
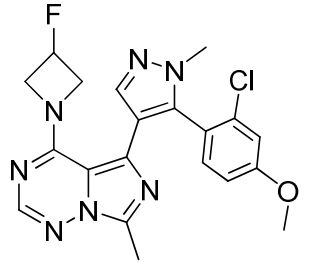
35		Ej. 10; **C3**	5-[5-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	RMN ^{1}H(400 MHz, CD_3OD): 2,55 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,85 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 10, 2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,80 (s, 1H); 372,4
36		Ej. 10[3]; **C3**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(400 MHz, CD_3OD): 2,22-2,31 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,6-3,9 (m muy a, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s a, 3H), 4,0-4,3 (m muy a, 2H), 6,71 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 12,4, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 8,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (s, 1H); 394,3
37		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,63 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,46-5,51 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,7, 8,5 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H); 368,2

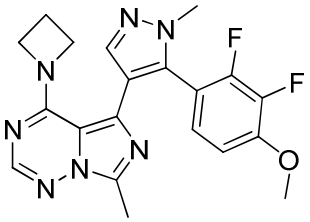
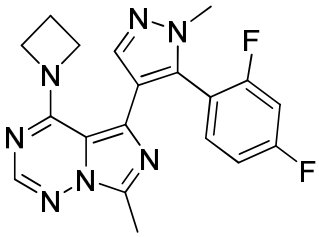
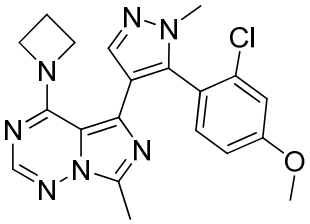
38		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,61 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,45-5,51 (m, 1H), 7,33 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,8 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 22,4 Hz, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H); 354,0
39		Ej. 11; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,19-2,28 (m, 2H), 2,38 (s a, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,8-4,1 (m a, 4H), 3,97 (s, 3H), 7,15 (d a, J = 10 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,34-8,36 (m, 1H); 379,2
40		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,63 (s, 3H), 2,90 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,42-5,49 (m, 1H), 6,90 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26 (d a, J = 8,9 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,84 (s, 1H); 350,1
41		Ej. 11; **C4**	5-[5-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,39 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,95 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,87-5,93 (m, 1H), 7,21 (d a, J = 10 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H); 353,1

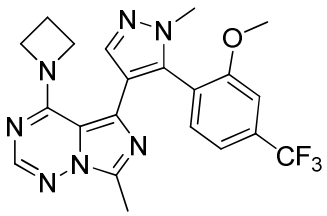
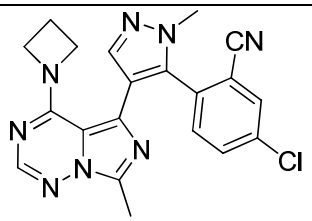
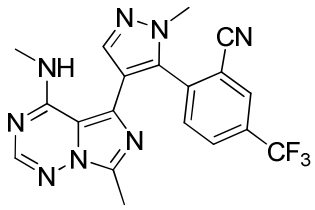
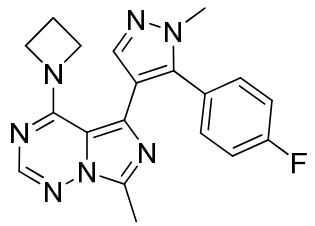
42		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,24-2,31 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,95-4,07 (m a, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (d a, J = 1,7 Hz, 1H), 8,89-8,91 (m, 1H); 449,0
43		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,22-2,31 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,86-4,08 (m a, 4H), 4,03 (s, 3H), 7,59 (dd, J = 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H); 433,1
44		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(4-metoxi-2-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$): 2,03 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,52-5,57 (m, 1H), 6,74-6,78 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,85 (s, 1H); 364,1
45		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,63 (s, 3H), 2,94 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 5,44-5,51 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 11,9, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H); 368,2

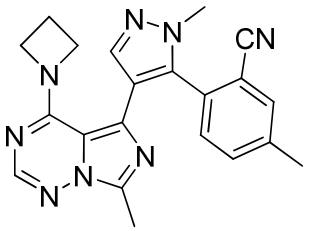
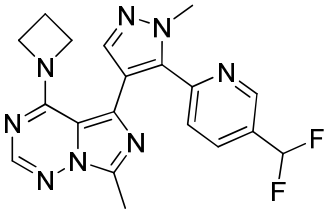
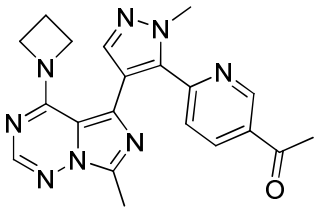
46		Ej. 8[2]; **C4**	5-[5-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,63 (s, 3H), 2,98 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,86 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,43-5,49 (m, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,7, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (ddd, J = 8,8, 7,6, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (s, 1H); 386,2
47		Procedimiento A; **C4**	*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,62 (s, 3H), 2,98 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,44-5,51 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (s, 1H); 404,1
48		Ej. 7; **C1**[4]	5-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$): 2,63 (s, 3H), 2,97 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,46-5,53 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,7, 8,6 Hz, 2H), 7,34 (dd a, J = 8,8, 5,3 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (s, 1H); 338,1

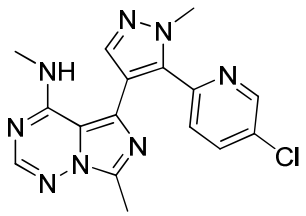
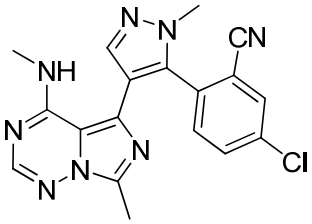
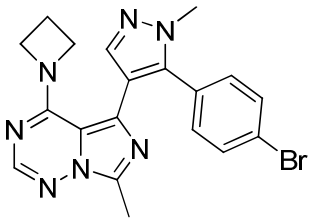
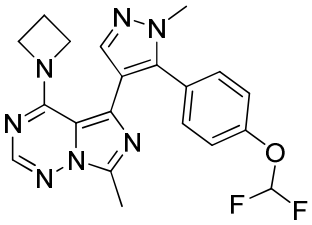
49		Procedimiento B; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(400 MHz, CD_3OD): 2,24-2,33 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 3,6-3,9 (m muy a, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,9-4,2 (m muy a, 2H), 6,76 (t, J = 56,1 Hz, 1H), 7,53 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 8 Hz, $\Delta\square_{AB}$ = 32 Hz, 4H), 7,71 (s, 1H), 7,72 (s, 1H); 396,5
50		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(3-cloro-4-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(500 MHz, $CDCl_3$): 2,21-2,30 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,4-4,3 (m muy a, 4H), 3,89 (s, 3H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); 394,1
51		Ej. 8[5,6]; **C7**	2-{4-[4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}-5-(trifluorometil)benzonitrilo	2,27-2,35 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,9-4,1 (m a, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 7,99 (s a, 1H); 439,1

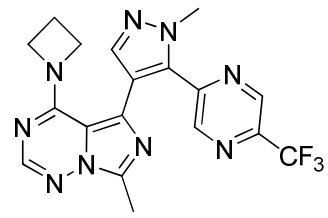
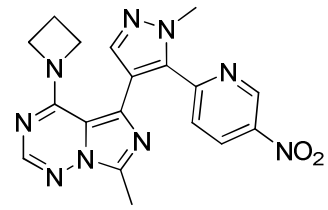
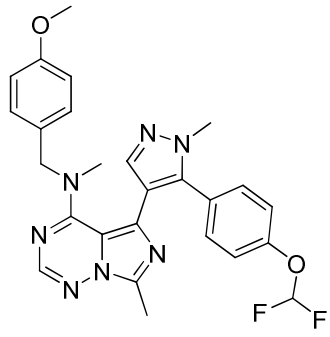
52		Procedimiento A; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,71 (s, 3H), 3,8-4,0 (m a, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,0-4,3 (m a, 2H), 5,13-5,33 (m, J_{HF} = 57,0 Hz, 1H), 7,62 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,1 Hz, Δ□$_{AB}$ = 35,7 Hz, 4H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); GCMS *m/z* 431 (M)
53		Ej. 8; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-{5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,64 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s a, 3H), 3,9-4,5 (m muy a, 4H), 5,11-5,31 (m, J_{HF} = 57,3 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,18 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); 462,2
54		Ej. 8; **C3**	5-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,95 (s a, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,9-4,7 (m muy a, 4H), 5,16-5,38 (m, J_{HF} = 56 Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,01 (s, 1H); 428,1

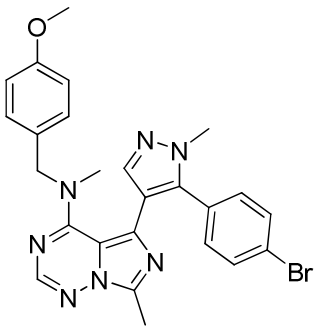
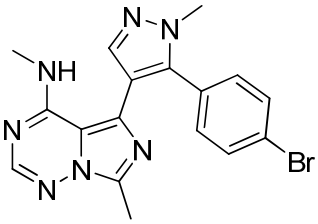
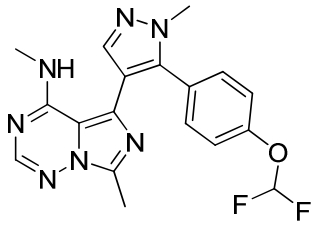
55		Procedimiento A; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,21-2,30 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 3,4-4,4 (m muy a, 4H), 3,84 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,68 (ddd, J = 8,8, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,8, 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H); 412,1
56		Procedimiento A; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(2,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	RMN ^{1}H(400 MHz, CD_3OD): 2,22-2,32 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,5-4,4 (m muy a, 4H), 3,84 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 6,97 (ddd, J = 8,4, 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 10,4, 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,74 (s, 1H); 382,2
57		Ej. 8; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,20-2,29 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,6-4,3 (m a, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,77 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,76 (s, 1H); APCI *m/z* 410,3, 412,4 (M+1)

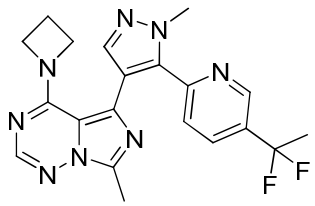
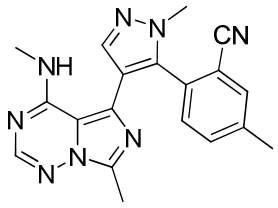
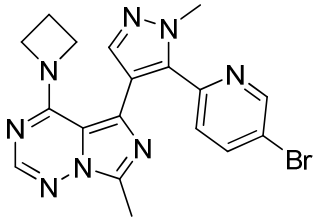
58		Ej. 8; **C7**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	Picos característicos: 2,28-2,48 (m a, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,83-3,93 (m a, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,47-4,55 (m, 2H), 7,18 (s a, 1H), 7,37 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,96 (s, 1H); 444,1
59		Ej. 8[5,7]; **C7**	2-{4-[4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}-5-clorobenzonitrilo	2,26-2,35 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,84-4,20 (m a, 4H), 3,89 (s, 3H), 7,58 (s a, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,80 (s, 1H); 405,1
60		Ej. 8[5,6]; **C4**	2-{1-metil-4-[7-metil-4-(metilamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1*H*-pirazol-5-il}-5-(trifluorometil)benzonitrilo	2,54 (s, 3H), 3,07 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,56-5,62 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (dd a, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H); 413,1
61		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,20-2,29 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,4-4,3 (m muy a, 4H), 3,89 (s, 3H), 7,06 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 2H), 7,36 (dd a, J = 8,7, 5,3 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,79 (s, 1H); 364,1

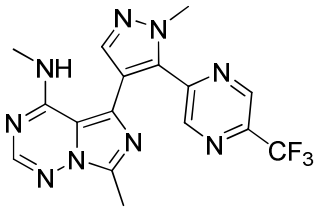
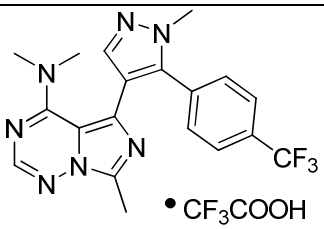
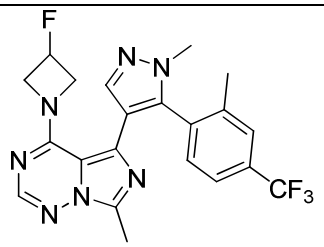
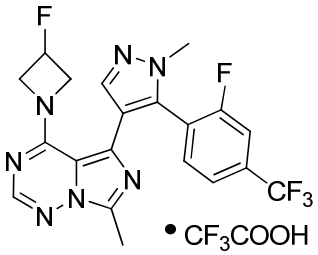
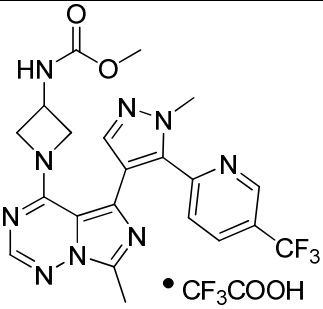
62		Ej. 2[8]; **C2**	2-{4-[4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}-5-metilbenzonitrilo	2,24-2,35 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,7-4,2 (m muy a, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,36 (dd a, J = 8, 1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (s, 1H); 385,2
63		Ej. 2[9]; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[5-(difluorometil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,14-2,25 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,4-3,8 (m a, 2H), 3,8-4,3 (m a, 2H), 4,16 (s, 3H), 6,71 (t, J = 55,8 Hz, 1H), 7,55 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,71 (d a, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H); 397,2
64		Ej. 2[10]; **C2**	1-(6-{4-[4-(azetidin-1-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1-metil-1*H*-pirazol-5-il}piridin-3-il)etanona	2,15-2,24 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 3,4-3,8 (m muy a, 2H), 3,8-4,3 (m muy a, 2H), 4,18 (s, 3H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 9,22 (d a, J = 2,2 Hz, 1H); 389,3

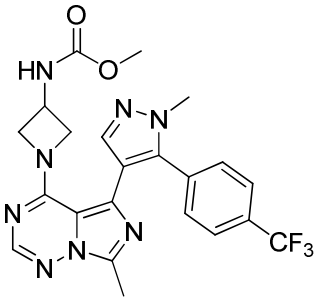
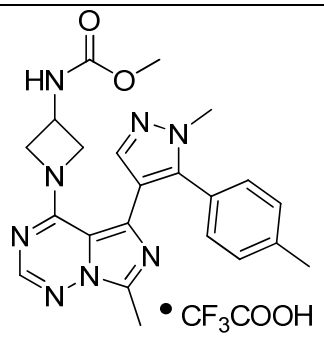
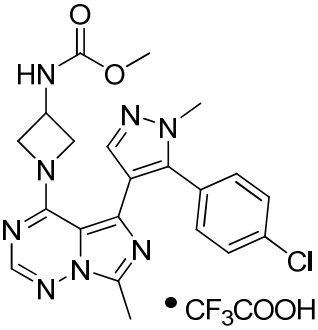
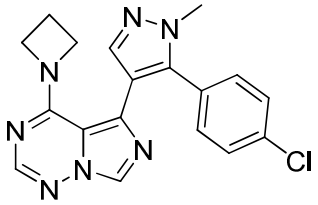
65		Ej. 7; **C6**	5-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,68 (s, 3H), 2,92 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 4,13 (s, 3H), 5,46-5,52 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H); 355,1
66		Ej. 8[5,7]; **C4**	5-cloro-2-{1-metil-4-[7-metil-4-(metilamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1*H*-pirazol-5-il}benzonitrilo	2,56 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,54-5,60 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H); 379,1
67		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,19-2,28 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,1-4,3 (m muy a, 4H), 3,88 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); 426,1
68		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,19-2,28 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,3-4,4 (m muy a, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,51 (t, J = 73,4 Hz, 1H), 7,11 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d a, J = 8,7 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); 412,2

69		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,18-2,27 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,4-4,2 (m muy a, 4H), 4,21 (s, 3H), 7,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,00 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 416,2
70		Ej. 2; **C2**	4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(5-nitropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,18-2,26 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,3-4,3 (m muy a, 4H), 4,21 (s, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 9,50 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H); 392,2
71		Ej. 7; **C6**	5-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,66 (s, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,46 (s a, 2H), 6,51 (t, J = 73,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H); 506,4

72		Ej. 7; **C6**	5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(4-metoxibencil)-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,67 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H); 520,2
73		Ej. 7; Ej. 72	5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,60 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,42-5,50 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); 400,1
74		Ej. 7; Ej. 71	5-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,61 (s, 3H), 2,96 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,43-5,50 (s, 1H), 6,53 (t, J = 73,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); 386,2

75		Procedimiento B; Ej. 64	4-(azetidin-1-il)-5-{5-[5-(1,1-difluoroetil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	1,96 (t, J = 18,2 Hz, 3H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,4-3,9 (m a, 2H), 3,9-4,3 (m a, 2H), 4,16 (s, 3H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,83-8,85 (m, 1H); 411,2
76		Ej. 8[5],[11]; **C4**	5-metil-2-{1-metil-4-[7-metil-4-(metilamino)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-5-il]-1*H*-pirazol-5-il}benzonitrilo	2,42 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,04 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,55-5,61 (m, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H); 359,1
77		Nota a pie 12; Ej. 70	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,16-2,25 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,4-3,8 (m muy a, 2H), 3,8-4,3 (m muy a, 2H), 4,12 (s, 3H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 427,2

78		Ej. 7; **C6**	*N*,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina	2,66 (s, 3H), 3,02 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 4,23 (s, 3H), 5,48-5,54 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,99-9,01 (m, 2H); 390,1
79		Ej. 12[14]; **C3**	*N,N*,7-trimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, sal trifluoroacetato	2,34[15]; 402,3
80		Ej. 12[5,6,14]; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,61[15]; 446,3
81		Ej. 12[14]; **C3**	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-{5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal trifluoroacetato	2,53[15]; 450,3
82		Ej. 2; **C1**[13,14]	[1-(7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)azetidin-3-il]carbamato de metilo, sal trifluoroacetato	2,14[15]; 488,3

83		Ej. 82; **C1**	[1-(7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)azetidin-3-il]carbamato de metilo	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 2,57 (s, 3H), 3,4-4,6 (m muy a, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,29-4,39 (m, 1H), 7,59 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d a, J = 8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H) 7,75 (s, 1H); 487,2
84		Ej. 82[14]; **C1**	(1-{7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}azetidin-3-il)carbamato de metilo, sal trifluoroacetato	2,05[15]; 433,4
85		Ej. 82[14]; **C1**	(1-{5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}azetidin-3-il)carbamato de metilo, sal trifluoroacetato	2,16[15]; 453,3, 455,3
86		Ej. 12[14]; **C8**	4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina	2,21[15]; 366,0, 368,0

1. Se usó acetato de paladio (II) en lugar de dímero de alilcloruro de paladio

(II).

2. En este caso, se usaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y triciclohexilfosfina en lugar de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), y la reacción se realizó en 1,4-dioxano acuoso.
3. El intermedio 5-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona se convirtió en 4-cloro-5-[5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina con oxicloruro de fósforo; la reacción con azetidina de acuerdo con el procedimiento general para la preparación de **C2** en el Ejemplo 4 proporcionó el producto.
4. **C1** se convirtió en *N*,7-dimetil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina usando el procedimiento general para la preparación de **C4** en el Ejemplo 3. La reacción con bis(trimetilsilil)amida de litio y dicarbonato de di-*terc*-butilo proporcionó metil[7-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]carbamato de *terc*-butilo, que se convirtió en el producto de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 7.
5. Se añadieron cloruro de cobre (I) (1 equivalente) y bromuro potásico (1 equivalente) a la reacción de Suzuki, que se realizó en 1,2-dimetoxietano.
6. En este caso, la reacción se realizó con un derivado de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, en lugar de un ácido borónico.
7. Esta preparación empleó 5-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, que se preparó a partir de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo usando el procedimiento general para la preparación de **C5** en el Ejemplo 6.
8. El bromuro de arilo necesario se preparó a partir de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico por conversión del ácido carboxílico en un grupo ciano.

9. El bromuro de piridilo necesario se preparó a partir de 6-bromonicotinaldehído por tratamiento con trifluoruro de (dietilamino)azufre.
10. La síntesis se realizó con 2-bromo-5-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)piridina, que puede prepararse como se describe por M. Hatanaka *y col., Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 6763-6770
11. Este preparación empleó 5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo, que se preparó a partir de 2-bromo-5-metilbenzonitrilo, usando el procedimiento general para la preparación de **C5** en el Ejemplo 6.
12. El compuesto del Ejemplo 70 se hidrogenó sobre paladio en carbono, y la anilina resultante se sometió a una reacción de Sandmeyer usando nitrito de *terc*-butilo y bromuro de cobre(II).
13. Se hizo reaccionar 1-(difenilmetil)azetidin-3-amina con cloroformiato de metilo, seguido de hidrogenación sobre hidróxido de paladio, para proporcionar el reactivo de amina necesario.
14. El compuesto final se purificó usando uno de los siguientes procedimientos: a) HPLC de fase inversa; Columna: Waters Sunfire C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 5 % al 100 %; b) HPLC de fase inversa; Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: B del 15 % al 100 %.
15. Condiciones de HPLC: Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: lineal, B del 5

% al 95 % durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.

Tabla 2

Número de Ej.	PDE2-A3 CI_{50}; Media geométrica de determinaciones 2-5, a menos que se indique otra cosa (nM)	Número de Ej.	PDE2-A3 CI_{50}; Media geométrica de determinaciones 2-5, a menos que se indique otra cosa (nM)
1	1,31	44	3,47
2	1,61	45	18,3[a]
3	1,25[b]	46	16,9
4	1,26	47	3,34
5	8,19[b]	48	30,0
6	6,13[b]	49	1,01
7	10,7[b]	50	1,59
8	0,578	51	0,959
9	0,763	52	0,633
10	1,30	53	2,01
11	9,21	54	1,69
12	2,68	55	1,08
13	0,303	56	7,55
14	1,25	57	0,761
15	0,517	58	1,30
16	322[a]	59	3,81
17	2,33[b]	60	4,28
18	11,6	61	15,4

19	1,47	62	2,24
20	10,5[a]	63	5,00
21	37,2[a]	64	60,7[a]
22	112	65	42,0[a]
23	289	66	21,8
24	9,11[a]	67	1,02
25	10,6[a]	68	1,18
26	5,95[a]	69	7,00
27	91,3[a]	70	96,7[a]
28	71,9[a]	71	96,6[a]
29	251[a]	72	108[a]
30	260[a]	73	4,91
31	29,8[a]	74	21,6[a]
32	7,89	75	1,55
33	17,3	76	89,6[a]
34	1,00	77	6,30
35	20,1[a]	78	26,8[a]
36	0,825	79	2,30
37	37,2[a]	80	2,77
38	23,4	81	1,08
39	13,7	82	5,45
40	13,6[b]	83	0,975
41	67,2	84	4,59

42	7,89	85	2,89
43	1,32	86	66,1[a]

a) Determinación

b) El valor representa la media geométrica de determinaciones de CI_{50} 6-13

Ensayos biológicos y datos

Los compuestos de Fórmula I (y de Fórmulas Ia-Ix) son útiles para modular o inhibir la actividad de la PDE2. Algunos compuestos de la invención son moduladores o inhibidores selectivos de la PDE2 en comparación con otros subtipos de receptores de la PDE. Por consiguiente, estos compuestos de la invención son útiles para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o afección del sistema nervioso central tal como trastornos cognitivos, esquizofrenia y demencia en un mamífero, preferentemente un ser humano.

La expresión "inhibir la PDE2", como se usa en el presente documento, significa la prevención de o la reducción terapéuticamente significativa de la actividad de PDE2. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto inhibe la actividad de la PDE2. Por ejemplo, ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la inhibición de la PDE2 pueden encontrarse en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2006/0154931 (USSN 11/326.221) publicada el 13 de julio de 2006, incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad. En general, se considera que una sustancia inhibe eficazmente la actividad de la PDE2 si posee un valor de CI_{50} menor que o aproximadamente de 10 μM, preferentemente menor que o aproximadamente de 0,1 μM.

Un "inhibidor selectivo de PDE2" puede identificarse, por ejemplo, comparando la capacidad de una sustancia para inhibir la actividad de PDE2 con respecto a su capacidad para inhibir enzimas PDE de las otras familias de PDE. Por ejemplo, puede ensayarse una sustancia para determinar su

capacidad para inhibir la actividad de PDE2, así como las actividades de PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11. En una realización, un inhibidor selectivo de PDE2 es un compuesto de la invención que para la inhibición de PDE2 posee una K_i que es menor que o aproximadamente una décima parte el valor K_i que la sustancia posee para la inhibición de cualquiera de otra enzima PDE. En otras palabras, el compuesto inhibe la actividad de la PDE2 al mismo grado a una concentración de aproximadamente una décima parte o menos que la concentración necesaria para la inhibición de cualquier otra enzima PDE.

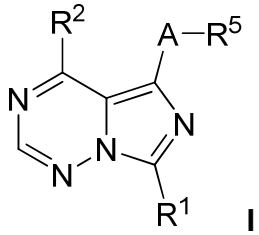
Medición de la inhibición de la PDE2A3 humana recombinante mediante tecnología SPA

En el presente ensayo, se determinó la actividad de las sustancias de ensayo sobre la enzima PDE2A3 de longitud completa humana usando el ensayo de escintilación por proximidad (SPA) con [^{3}H]-GMPc (SPA) modificado a partir de las instrucciones TRKQ7100 de Amersham (GE Healthcare, USA). La proteína PDE2A3 se obtuvo a partir de purificación con FLAG de células de insecto sf21 usando procedimientos de purificación por afinidad convencionales para esta etiqueta (anti-FLAG M2, Sigma Aldrich). En resumen, los ensayos SPA se realizaron usando perlas de silicato de itrio SAP PDE (Perkin Elmer RPNQ0024) que se unen preferencialmente al nucleótido lineal, GMP, en comparación con el nucleótido cíclico, GMPc. El producto ^{3}H-GMP se detectó usando un contador de escintilación MicroBeta Wallac. Se seleccionó el tiempo de reacción con respecto a la cantidad de tiempo en la que la enzima hidroliza el 10-20 % de sustrato.

Antes de ensayar los compuestos representativos de la presente invención, el ensayo se validó usando, como controles, compuestos selectivos de PDE2 indicados en la bibliografía, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil) adenina (EHNA) y BAY 60-7550 (Podzuweit y col., *Isozyme selective inhibition of cGMP-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterases by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine,* Cell Signal, 7(7):733–8, 1995, Boess y col., *Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance,* Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004). Los valores CI_{50} obtenidos se encontraron 3X dentro de los valores de la bibliografía, 1,7 μM para EHNA y 4,66 μM para BAY 60-7550. Los valores CI_50 correspondientes de los compuestos para la inhibición de las actividades de la PDE se determinaron a partir de las curvas concentración-efecto mediante regresión no lineal.

REIVINDICACIONES

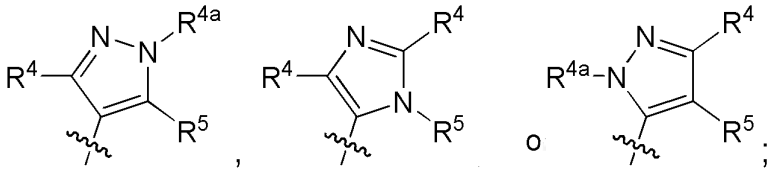
1. Un compuesto de Fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

"-A-R^5" es:



A1R^5 **A2R^5** **A3R^5**

R^1 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), -alquil(C_1-C_6)-OH, -alquil(C_1-C_6)-CN, -SF_5, -CF_3, -CHF_2 o -CH_2F;

R^2 es -alquil(C_1-C_6)-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-alquil(C_1-C_6)-R^9, -OR^8, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}); en los que dichos cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace y de uno a dos grupos oxo (O=); y en los que dichos restos -alquil(C_1-C_6)-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-alquil(C_1-C_6)-R^9, -OR^8, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}) pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo y -

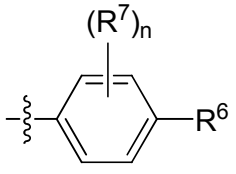
CF_3;

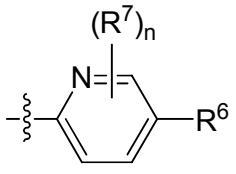
Cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil(C_1-C_6)-R^9, -(C_2-C_6)alquenil-R^9, -(C_2-C_6)alquinil-R^9 y -(C_3-C_{15})cicloalquil-R^9, o cuando R^2 es -N(R^3)$_2$ ambos de dichos R^3 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo (O=) y están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-N(R^8)$_2$, -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -S(O)$_2$$R^8$, -S(O)$_2$N($R^8$)$_2$, -NH-(C=O)-$R^8$, -NH-(C=O)-O$R^8$, -O-(C=O)-N($R^8$)$_2$, -NH-(C=O)-N($R^8$)$_2$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-$R^8$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-O$R^8$, -N[alquil($C_1$-$C_6$)](C=O)-N($R^8$)$_2$, cicloalquilo($C_3$-$C_{15}$), arilo($C_6$-$C_{10}$), heterocíclico($C_1$-$C_{14}$) y heteroarilo($C_1$-$C_{14}$); en los que dichos cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace y de uno a dos grupos oxo (O=);

Cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, o cicloalquilo(C_3-C_{15});

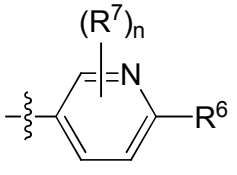
R^{4a} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_3-C_4), alquinilo(C_3-C_4), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F o cicloalquilo(C_3-C_{15});

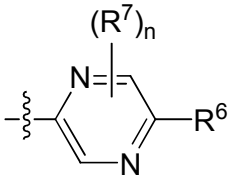
R^5 es:



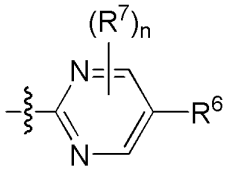
, 

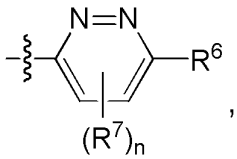
R5a **R5b**



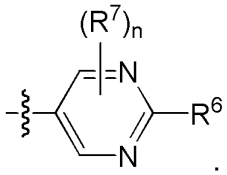
, 

R5c **R5d**



, 

R5e **R5f**

o 

R5g

en las que n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Cada R^6 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2-alquilo(C_1-C_6), -SF_5, -CN, -alquilo(C_1-C_6)-CN, -NO_2, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6),

cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}); en los que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace y de uno a dos grupos oxo (O=);

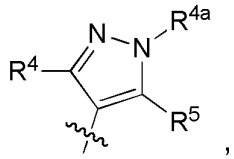
Cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_6), -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -O-alquilo(C_1-C_6) y cicloalquilo(C_3-C_{15});

Cada R^8, siempre que aparezca, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), -CF_3 y -CHF_2; y

Cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2-alquilo(C_1-C_6), -CN, -alquil(C_1-C_6)-CN, -NO_2, -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}), en los que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace y de uno a dos grupos oxo (O=); y en los que cada uno de dichos restos cicloalquilo(C_3-C_{15}), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) y heteroarilo(C_1-C_{14}) puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6), halo y -CF_3.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

"-A-R^5" es:



A1R^5,

R^1 es -alquilo(C_1-C_6);

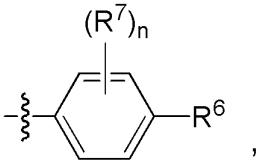
R^2 es -NHR^3 o -$N(R^3)_2$;

Cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquil(C_1-C_6)-R^9, -alquenil(C_2-C_6)-R^9, -alquinil(C_2-C_6)-R^9 y -cicloalquil(C_3-C_{15})-R^9; o cuando R^2 es -$N(R^3)_2$ ambos de dichos R^3 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o dos grupos oxo (O=); y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -CN, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OH, -O-alquilo(C_1-C_6), NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -(C=O)-$N(R^8)_2$ -O-(C=O)-R^8, -OR^8, -O-(C=O)-OR^8, -SR^8, -S(O)R^8, -$S(O)_2R^8$, -$S(O)_2N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -NH-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-R^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-OR^8, -N[alquil(C_1-C_6)](C=O)-$N(R^8)_2$, cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) y heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace y de uno a dos grupos oxo (O=);

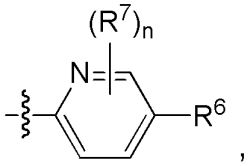
R^4 es hidrógeno;

R^{4a} es alquilo(C_1-C_6);

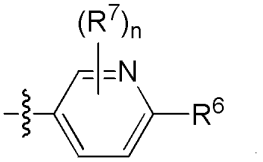
R^5 es:



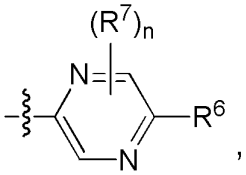
R^{5a},



R^{5b},



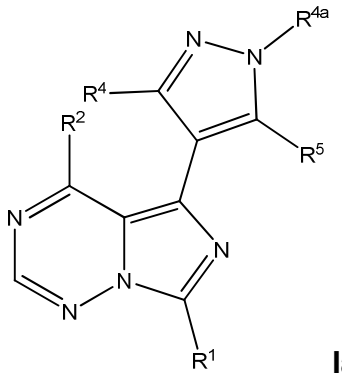
R^{5c} o



R^{5d},

en las que n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

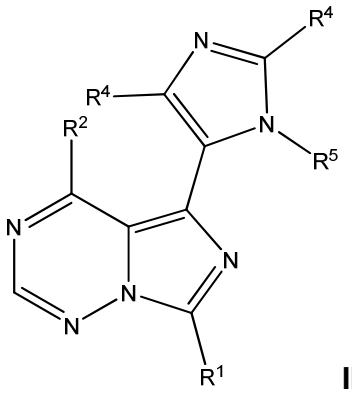
3. Un compuesto de acuerdo la Reivindicación 1, en el que la Fórmula I tomada junto con el grupo $A1R^5$ tiene la fórmula:



Ia

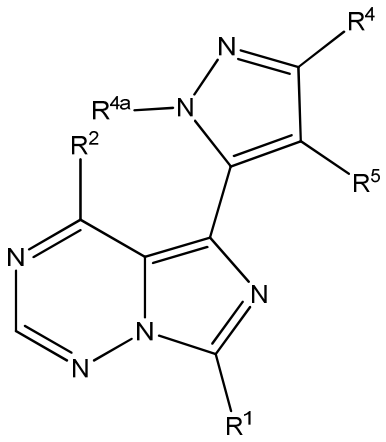
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la Fórmula I

tomada junto con el grupo A2R^5 tiene la fórmula:



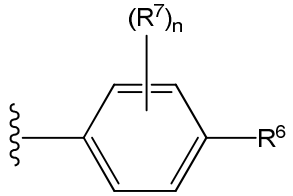
Ib

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la Fórmula I tomada junto con el grupo A3R^5 tiene la fórmula:

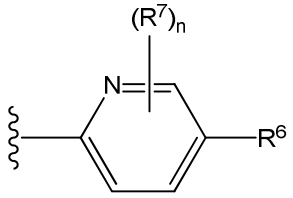


Ic

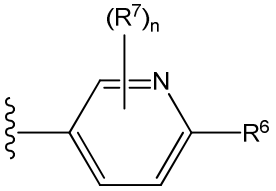
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 es:



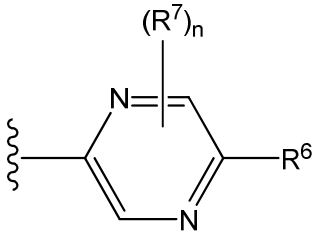
7. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que R^5 es:



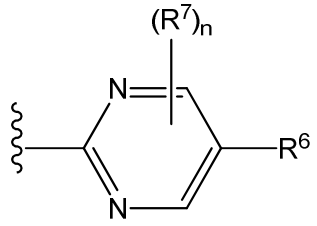
8. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que R^5 es:



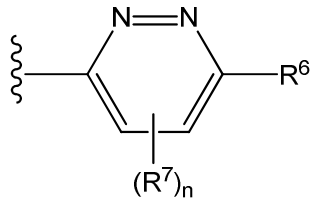
9. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que R^5 es:



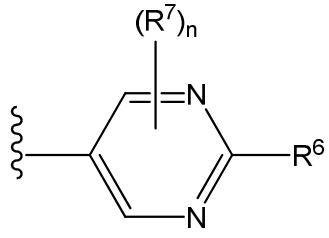
10. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que la Fórmula I R^5 es:



11. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que la Fórmula I R^5 es:



12. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1-5, en el que la Fórmula I R^5 es:



13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

anteriores, en el que R^2 es -alquilo(C_1-C_6)-R^9, -NHR^3, -$N(R^3)_2$, -O-alquil(C_1-C_6)-R^9 o -OR^8.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^2 es -$N(R^3)_2$ o -NHR^3.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R^2 es cicloalquilo(C_3-C_{15}), arilo(C_6-C_{10}), heterocíclico(C_1-C_{14}) o heteroarilo(C_1-C_{14}); en el que dichos, cicloalquilo(C_3-C_{15}) y heterocíclico(C_1-C_{14}) pueden contener opcionalmente uno o dos dobles o triples enlaces y de uno a tres grupos oxo (O=).

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^6 es hidrógeno, halo, -CF_3, -CHF_2 o -CH_2F.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^6 es -(C=O)-R^8, -(C=O)-OR^8, -OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -SR^8, -$S(O)R^8$, -$S(O)_2R^8$, NH_2, -NH-alquilo(C_1-C_6), -N[alquil(C_1-C_6)]$_2$, -NH-(C=O)-R^8, -NH-(C=O)-OR^8, -O-(C=O)-$N(R^8)_2$, -N(alquil(C_1-C_6))-(C=O)-R^8 o -N(alquil(C_1-C_6))-(C=O)-OR^8.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^6 es alquilo(C_1-C_6) o cicloalquilo(C_3-C_{15}).

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-

15 en el que R^6 es alquenilo(C_2-C_6), alquinilo(C_2-C_6), heterocíclico(C_1-C_{14}), arilo(C_6-C_{10}) o heteroarilo(C_1-C_{14}).

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es:

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-[1-metil-5-(4-metilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(5-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-*N*,7-dimetilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

7-metil-*N*-(d_3)metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(3-fluoroazetidin-1-il)-7-metil-5-{1-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-[5-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-(azetidin-1-il)-5-{5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-il}-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-azetidin-1-il-7-metil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina;

4-azetidin-1-il-5-[5-(5-bromopiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina; o

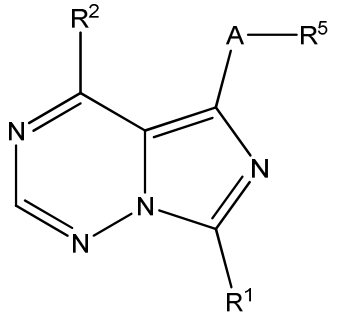
N,7-dimetil-5-{1-metil-5-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un procedimiento para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia en un ser humano, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1.

22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula



(I)

y a sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, a procedimientos para la preparación de, a intermedios usados en la preparación de, y composiciones que contienen dichos compuestos y a los usos de dichos compuestos como un procedimiento para el tratamiento, de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos del sistema nervioso central, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia y otros trastornos, en un mamífero.