Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	15 265788 0000 0000	2015-11-06 17:38:43	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 450
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	121258	$ 503500	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	**Titulo de la Invención** (200 caractares o espacios máximos)
	DERIVADOS DE TRIAZINA

2	**Datos del Solicitante / Titular**			
	Nombre:	PFIZER INC	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
	Dirección:	235 East 42nd Street, New York, New York 10017	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - NEW YORK - NEW YORK

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☒ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE

Número: 1035803-

3	**Solicitantes**		
	Apellidos - Nombres o Razón Social	**Tipo**	**Identificación**
1.	PFIZER INC	NN	1035803

4	**Datos del Inventor**

Nombre:	Thomas Allen CHAPPIE	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	59 Hemlock Hill Road, Carlisle, Massachusetts 01741	**Domicilio/País de constitución:**	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - MASSACHUSETTS - CARLISLE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	☒ No Aplica

Número: -

5	**Inventor(es)**

	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	CHAPPIE Thomas Allen	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2.	HELAL Christopher John	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
3.	KORMOS Bethany Lyn	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
4.	TUTTLE Jamison Bryce	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
5.	VERHOEST Patrick Robert	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

6	**Datos Inventor(es)**

	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MASSACHUSETTS	CARLISLE	59 Hemlock Hill Road, Carlisle, Massachusetts 01741
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CONNECTICUT	MYSTIC	18 Elm Street, Mystic, Connecticut 06355

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MASSACHUSETTS	SOMERVILLE	46 Quincy Street # 3, Somerville, Massachusetts 02143
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MASSACHUSETTS	MARBLEHEAD	5 Jefferson Street, Marblehead, Massachusetts 01945
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	MASSACHUSETTS	NEWTON	23 Calvin Road, Newton, Massachusetts 02460

7	Datos del Representante Legal / Apoderado		
Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	**Dirección Electrónica:**	patents@olartemoure.com
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/IB2014/060945	**Fecha Solicitud:**	23/04/2014
Número Publicacion:	WO2014/177977	**Fecha Publicacion:**	06/11/2014

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/818,650	02/05/2013

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		20	**Pago Reivindicaciones:**	No

11	Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☐ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos

PC71984A

DERIVADOS DE TRIAZINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de triazina, a su uso como inhibidores de PDE10, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares que participan en la hidrólisis de los nucleótidos monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en sus respectivos monofosfatos de nucleótido. Los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP se sintetizan mediante adenililo y guanililo ciclasa, respectivamente, y funcionan como mensajeros secundarios en las distintas vías celulares.

Los cAMP y cGMP funcionan como mensajeros intracelulares secundarios que regulan una amplia variedad de procesos intracelulares, en particular, en neuronas del sistema nervioso central. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP- y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas que participan en la regulación aguda de las transmisiones sinápticas, así como en la diferenciación y la supervivencia neuronal. La complejidad de la señalización del nucleótido cíclico es indicada por la diversidad molecular de las enzimas que participan en la síntesis y degradación de cAMP y cGMP. Existen al menos diez familias de adenililo ciclasas, dos de guanililo ciclasa y once de fosfodiesterasas. Además, se sabe que hay diferentes tipos de neuronas que expresan múltiples isozimas de cada una de estas clases, y hay pruebas suficientes de compartimentalización y especificidad de función de las diferentes isozimas en una neurona determinada.

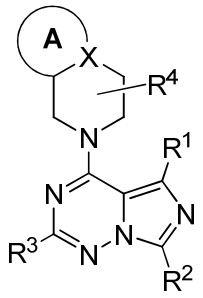
Un mecanismo principal de regulación de la señalización del nucleótido cíclico es el catabolismo de nucleótido cíclico catalizado por fosfodiesterasa. Existen 11 familias conocidas de PDE, codificadas por 21 genes diferentes. Generalmente, cada gen produce múltiples variantes de empalme que contribuyen también con la diversidad de las isozimas. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente según la especificidad del sustrato de nucleótido cíclico, los mecanismos de regulación y la sensibilidad a los inhibidores. Asimismo, las PDE se expresan de manera diferente en todo el organismo, lo que incluye el sistema nervioso central. Como resultado de estas distintas actividades enzimáticas y localizaciones, las diferentes isozimas PDE pueden

cumplir distintas funciones fisiológicas. Por otra parte, los compuestos que pueden inhibir selectivamente las diferentes familias o isozimas PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, menos efectos secundarios o ambos. Las secuencias PDE10 se identificaron mediante el uso de bioinformática e información de secuencias de otras familias génicas de PDE (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney et al., Gene 234:109-117, 1999; Soderling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). La familia génica de PDE10 se distingue en función de su secuencia de aminoácidos, sus propiedades funcionales y su distribución de tejidos. El gen PDE10 humano es grande, presenta más de 200 kb y hasta 24 exones que codifican cada una de las variantes de empalme. La secuencia de aminoácidos se caracteriza por dos dominios GAP (que se unen a cGMP), una región catalítica, y terminales N y C alternativamente empalmados. Son posibles numerosas variantes de empalme, porque al menos tres exones alternativos codifican los terminales N y dos exones codifican los terminales C. PDE10 es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza cAMP y cGMP; los valores de K_m para cAMP y cGMP son 0,05 y 3,0 micromolar, respectivamente. Además de las variantes humanas, se aislaron distintas variantes con alta homología de tejidos de rata y ratón.

Inicialmente, los transcriptos de ARN de PDE10 se detectaron en testículos y cerebros humanos. El análisis inmunohistoquímico posterior reveló que los niveles más altos de PDE10 se expresan en los ganglios basales. Específicamente, las neuronas estriatales en el tubérculo olfatorio, el núcleo caudado y núcleo accumbens son enriquecidas en PDE10. La distribución de tejidos de PDE10 indica que los inhibidores de PDE10 se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, en neuronas que comprenden los ganglios basales, y por lo tanto serían útiles para tratar diversas afecciones neuropsiquiátricas que involucran los ganglios basales, tales como enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo y similares.

Síntesis de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de PDE10. Estos compuestos, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden describir mediante la Fórmula I a continuación:



I

en donde:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma una porción (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde la porción arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_3-C_6 cicloalquilo, oxo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alquil-(C_3-C_6)cicloalquilo, una porción heterocíclica de 4 a 6 miembros, fenilo y bencilo;

X es representado por N o C;

R^1 es representado por C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10})arilo o una porción heterocíclica de 5 a 6 miembros, en donde el alquilo, el arilo o la porción heterocíclica se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5 y -C(O)-OR^5;

R^2 y R^3 son representados, cada uno independientemente, por hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido;

R^4, si está presente, es representado opcionalmente con hasta 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y;

R^5 y R^6 son representados, cada uno opcional e independientemente, por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

Los compuestos de la Fórmula I son inhibidores de PDE10 y, por ende, se pueden usar para el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en donde la inhibición de PDE10 proporcione un efecto beneficioso. Debido al alto nivel de expresión de PDE10 dentro del cerebro, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de varios trastornos neurológicos, tales como esquizofrenia, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, manía, toxicomanía, etc.

A fin de simplificar la administración, los compuestos generalmente se mezclan con al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico y se formulan en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de tales formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas y soluciones/suspensiones para la ingestión oral. Otros ejemplos incluyen soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación, parches para administración tópica, etc.

Descripción detallada de la invención

Los títulos de este documento tienen como única finalidad facilitar la revisión del lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención ni las reivindicaciones.

Definiciones y ejemplificaciones

Como se usan en la presente solicitud, lo que incluye las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, a menos que se indique específicamente lo contrario. El plural y el singular se usan indistintamente, a excepción de cuando se indica la cantidad:

a. "Halógeno" se refiere a un átomo de cloro, flúor, yodo o bromo.

b. "C_1-C_6 alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc.

c. "C_1-C_6 alquilo, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Tal grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido, en cuyo caso hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, representados por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

d. "C_1-C_6 alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.

e. "C_1-C_6 alcoxi, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc. Dicho grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido, en cuyo caso hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno como se definieron anteriormente.

f. "(C_6-C_{10})arilo" significa un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, etc.

g. "Porción heteroalilo de 5 a 10 miembros" se refiere a una porción aromática monocíclica o policíclica de anillos fusionados que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillos), cada uno independientemente seleccionado de O, S y N, en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos, que incluyen de 1 a 9 átomos de carbono, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos, que incluyen de 1 a 3 heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros que incluyen de 1 a 4 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, 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), benzotienilo, benzofurilo, indolilo, etc.

h. "Porción heteroarilo de 5 a 6 miembros" se refiere a una porción aromática monocíclica que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno. En una forma de realización más específica, heteroarilo de 5 a 6 miembros se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre. Los ejemplos de tales porciones heteroarilo incluyen, entre otras, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), furilo, tienilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo) y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo).

i. "C_3-C_6 cicloalquilo" se refiere a una porción ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

j. "Porción heterocíclica de 4 a 6 miembros" se refiere a cualquier anillo de 4

miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5-miembros tiene de 0 a 1 enlace doble, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 enlaces dobles. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona a un anillo de benceno, a un anillo de ciclohexano o ciclopentano o a otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

k. "Porción heterocíclica de 5 a 6 miembros" se refiere a un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; átomo de 1 oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5-miembros tiene de 0 a 1 enlace doble, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 enlaces dobles. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona a un anillo de benceno, a un anillo de ciclohexano o ciclopentano o a otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

l. "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la Fórmula I que, cuando se administra a un paciente, proporciona el efecto deseado; es decir, inhibir una enzima PDE10, disminuir los síntomas de la enfermedad o el trastorno del paciente, disminuir la velocidad del progresión de la enfermedad o el trastorno, prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno, etc.

m. “Paciente” se refiere a animales de sangre caliente, tales como cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos;

n. “Tratamiento” se refiere a la capacidad de los compuestos para mitigar, aliviar o ralentizar el avance de la enfermedad (o el trastorno) del paciente o cualquier daño tisular asociado a la enfermedad o el trastorno.

o. “Aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que la sustancia o la composición deben ser química y/o toxicológicamente compatibles con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se trata con ellos.

p. “Compuestos de la Fórmula I”, “Fórmula I”, “compuestos de la invención”, etc., se usan de manera indistinta en la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

Los compuestos de la Fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden producirse en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de tales compuestos, así como compuestos racémicos y mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros de aquellos.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I incluyen sales de adición ácida y básica de estos. Las sales de adición ácida adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otros, las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, formiato, fumarato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, metansulfonato, metilsulfato, naftalato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, tartrato, *p*-toluensulfonato, trifluoroacetato, etc.

Las sales de adición básica adecuadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otros, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, estaño, trometamina, zinc, etc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para obtener una reseña de sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use* by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos

de la Fórmula (**I**) se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes tres métodos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (**I**) con el ácido o la base deseados;

(ii) retirar un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I, o abrir el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o de la base adecuados; o

(iii) convertir una sal del compuesto de la Fórmula I en otra mediante la reacción con un ácido o una base adecuados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

En general, las tres reacciones se realizan en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de totalmente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material no tiene un orden de largo alcance a nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. En general, los materiales no tienen patrones de difracción de rayos X característicos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Luego del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, en general de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X particular con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, en general de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma no solvatada y solvatada. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se usa cuando el solvente es agua.

Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es

aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por ion de metal, las moléculas de agua se unen al ion de metal. Cuando el solvente o el agua se ligan estrechamente, el complejo tiene una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se ligan débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como 'termotrópico', y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como -COO-Na+, -COO-K+ o -SO3-Na+) o no iónico [tal como -N-N+(CH3)3]. Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4.ª edición (Edward Arnold, 1970).

En adelante, todas las referencias a compuestos de la Fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de aquellos, y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de las sales de aquellos.

Como se indicó, los denominados 'profármacos' de los compuestos de la Fórmula I también se encuentran dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de la Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica se pueden convertir, cuando se los administra en el cuerpo, en compuestos de la Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Esos derivados se denominan 'profármacos'. [Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series ((T. Higuchi and V. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug

Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la Fórmula I por ciertas porciones conocidas por los expertos en el arte como 'pro-porciones', como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs' de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

(i) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad del ácido carboxílico (-COOH), un éster de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del ácido carboxílico del compuesto de la Fórmula (I) se reemplaza por (C_1-C_6)alquilo;

(ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éter de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por (C_1-C_6)alcanoiloximetilo; y

(iii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amida de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la Fórmula I se reemplazan por (C_1-C_6)alcanoílo.

También se incluyen en el alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la Fórmula I, es decir, compuestos formados in vivo al momento de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

(i) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de aquel (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de aquel (-OR -> -OH);

(iii) en donde el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario de aquel (-NR^5R^6 -> -NHR^5 o –NHR^6);

(iv) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario de aquel (-NHR^5 -> -NH_2);

(v) en donde el compuesto de Fórmula I contiene una porción fenilo, un derivado de fenol de aquel (-Ph -> -PhOH);

(vi) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico de aquel (-$CONH_2$ -> COOH) y;

(vii) en donde el compuesto contiene un átomo de nitrógeno aromático o una función de amina alifática terciaria, un derivado de *N*-óxido de aquel.

Los compuestos de la Fórmula I que tienen un átomo de nitrógeno en un grupo funcional de amina terciaria se pueden sustituir adicionalmente con oxígeno (es decir, un *N*-óxido).

Los compuestos de la Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales se pueden interconvertir mediante una barrera de poca energía, se puede producir el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Esto puede adoptar la forma de tautomerismo protónico en los compuestos de la Fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en los compuestos que contienen una porción aromática. Por lo tanto, un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos y las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula (I), que incluyen compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de la Fórmula I contenga una porción ácida o básica, una base o un ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional, y uno o ambos de los diastereoisómeros se pueden convertir en los enantiómeros puros

correspondientes por medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Cuando se cristaliza un racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero simple. Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte —véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa atómico diferentes de la masa atómica o del número de masa atómico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen, entre otros, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tal como ^{36}Cl, de flúor, tal como ^{18}F, de yodo, tal como ^{123}I e ^{125}I, de nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tal como ^{32}P, y de azufre, tal como ^{35}S.

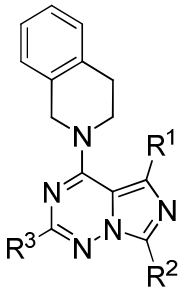
Ciertos compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{15}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de la cristalización se

puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, DMSO-d_6. En general, los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos adecuados etiquetados de manera isotópica en lugar de los reactivos no etiquetados que se usaron previamente.

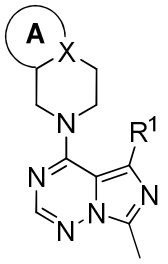
Cualquier referencia a los compuestos de la invención incluye los compuestos, sus sales, polimorfos, solvatos, hidratos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos, versiones etiquetadas de manera isotópica de los compuestos, formas deuteradas de los compuestos, las formas PET de los compuestos, etc.

Como se indicó anteriormente, todos los compuestos de la Fórmula I contienen una porción triazina en donde la posición 4 se sustituye con una porción piperidina o piperazina fusionada a un anillo A. Como se describió anteriormente, A, junto con X y el átomo de carbono al cual está unido, puede formar una porción heteroarilo de 5 a 10 miembros o una porción arilo de 6 a 10 miembros. Para mayor claridad, X y el átomo de carbono al cual A se une deben incluirse en el total numérico. Por ejemplo, si X es C, y A forma una porción arilo de 6 miembros (es decir, fenilo), será representado por la siguiente estructura Ia



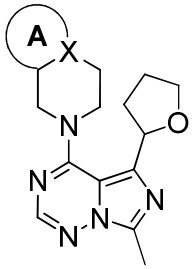
Ia

En una forma de realización más específica de la invención, como se indica a continuación en la Fórmula Ib, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A, X y R^1 son como se definieron anteriormente en la Fórmula I.

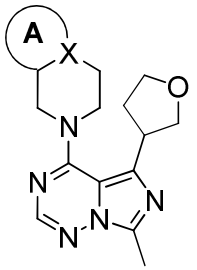


Ib

En otra forma de realización de la invención, como se muestra en las Fórmula Ic y Ic' inmediatamente a continuación:



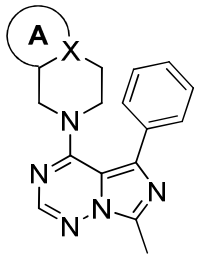
Ic



Ic'

R^1 es representado por una porción tetrahidrofurano como se indica, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A y X son como se definen en la Fórmula I. En una forma de realización más específica de los compuestos de las Fórmulas Ic y Ic', la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma un anillo de fenilo, que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo. En una forma de realización más específica de los compuestos de las Fórmula Ic y Ic', la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma una porción heteroarilo seleccionada del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol, en donde la porción heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

En otra forma de realización de la invención, como se muestra en la Fórmula Id inmediatamente a continuación:



Id

R^1 es representado por un fenilo, como se indica, que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro, metoxi y cloro, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A y X son cada uno como se definen en la Fórmula I. En una forma de realización más específica de los compuestos de la Fórmula Id, la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma un anillo de fenilo que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo. De manera alternativa, la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma una porción heteroarilo seleccionada del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol, en donde la porción heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

Una forma de realización más específica de la invención es el grupo de compuestos (o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico) especificado a continuación:

i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina,

v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;

x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina.

Síntesis

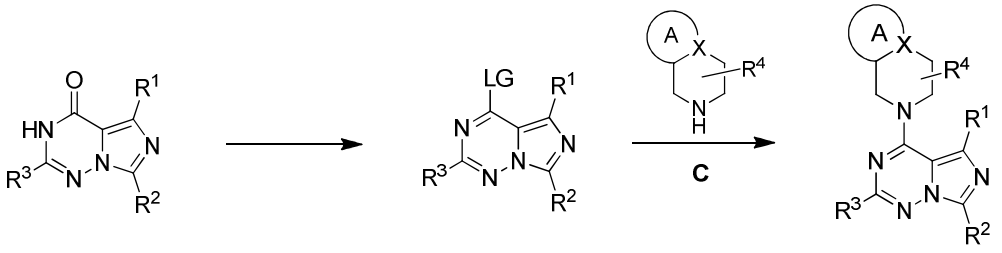
Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante varios métodos análogos conocidos en el arte. Los esquemas de reacción presentados a continuación ilustran métodos alternativos para preparar estos compuestos. Otros, que incluyen sus modificaciones, serán evidentes para los expertos en el arte. Cualquier referencia a una entidad adecuadamente sustituida se refiere a una que contiene los mismos sustituyentes relevantes que aquella que se desea en el producto final, o una entidad protegida que se puede convertir fácilmente en la porción deseada. Esto se ilustra adicionalmente a continuación.

Generación de compuestos de la Fórmula I

Un enfoque de síntesis potencial para generar compuestos de la Fórmula **I** del Intermediario **A** de imidazotriazina se muestra en el Esquema 1. La imidazotriazinona adecuadamente sustituida (es decir, R^1, R^2 y R^3 están representados por la misma porción que se desea en el producto final o una variante protegida de aquella) se trata con un exceso de oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para generar el Intermediario **B**, en donde el grupo saliente (LG) de la reacción posterior S_NAr es un cloruro. De manera alternativa, el precursor S_NAr se puede capturar con 1*H*-1,2,4-triazol para un grupo saliente. Este Intermediario **B** se puede sintetizar mediante el tratamiento de la imidazotriazinona **A** adecuada con un exceso de oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol y base (tal como trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) a temperaturas de 0 °C a 200 °C. El grupo saliente (LG) de **B** se puede desplazar en condiciones de S_NAr agitando con una amina **C** adecuadamente sustituida (es decir, A, X y R^4 son representados por la misma porción como en el producto final, o una variante protegida de este) en

presencia de una base (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) en un solvente adecuadamente inerte a temperaturas de 20 °C a 200 °C para elaborar los compuestos de la Fórmula I.

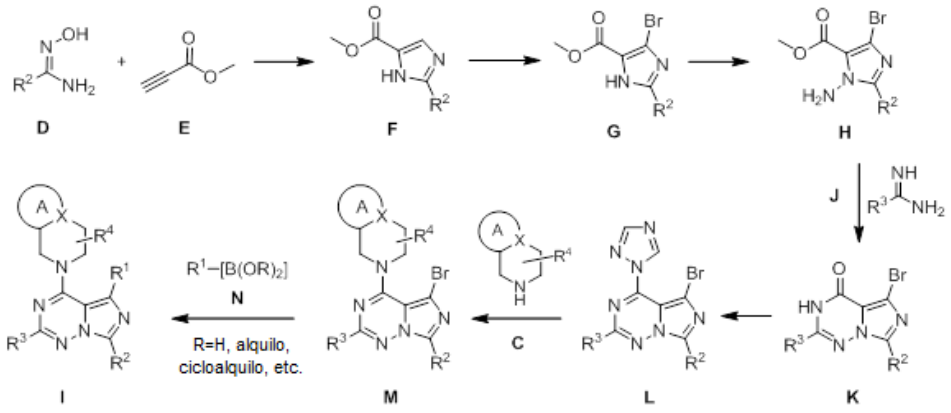
Esquema 1



Una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula I se muestra en el Esquema 2. Una *N'*-hidroxiimidoformamida **D** adecuadamente sustituida (es decir, R^2 es representado por la misma porción que en el producto final) y metilpropiolato **E** se agitan en un solvente adecuado y se calientan a temperaturas elevadas hasta que la reacción de ciclización para formar el Intermediario **F** de imidazol está completa. Un ejemplo de una transformación similar se describe Paul et al., *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1704-1716. El imidazol **F** resultante se bromina con una fuente de bromo electrofílica, tal como bromo (Br_2), *N*-bromosuccinimida (NBS), etc., en un solvente adecuado generalmente a temperaturas $\leq$20 °C para obtener Intermediarios representados por **G**. Bromoimidazol **G** se puede *N*-aminar usando una base adecuadamente fuerte y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de *O*-benzoilhidroxilamina (Parlanti et al., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3821-3824), o ácido hidroxilamin-*O*-sulfónico, en un solvente adecuado a temperaturas menores a 20 °C. El imidazol **H** aminado resultante, en primer lugar, se condensa con una imidoformamida **J** adecuadamente sustituida (es decir, R^3 es representado por la misma porción que se desea en el producto final) a temperaturas elevadas; luego una ciclización intramolecular espontánea produce la imidazotriazinona **K** brominada. El carbonilo de la imidazotriazinona **K** se transforma en el 1,2,4-triazol colgante, a fin de preparar el núcleo de los desplazamientos nucleofílicos mediante reacciones de S_NAr. Esta transformación fue descrita anteriormente por Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999)* **1985**, (3), 621-630. El triazol colgante se incorpora mediante el tratamiento del núcleo de triazinona **K** con oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario **L**. El Intermediario **L** se somete fácilmente a reacciones S_NAr luego del tratamiento con

aminas adecuadamente sustituidas **C** usando una amplia variedad de solventes (tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tolueno, etc.), bases (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.), y temperaturas (20 °C a 150 °C). Los compuestos finales de la Fórmula I se pueden generar mediante la instalación mediada por metales de transición (reacción Suzuki) de un grupo alquilo o arilo. Generalmente, la reacción Suzuki emplea un material de inicio, halogenado, que se trata con una cantidad catalítica de una fuente de paladio, un arilo adecuadamente sustituido o un éster o ácido arilborónico **N** (es decir, R^1 es representado por la misma porción que se desea en el producto final o una variante protegida de aquella), y una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Se publicaron reseñas detalladas de esta química; véanse N. Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483 y Heravi et al., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178.

Esquema 2

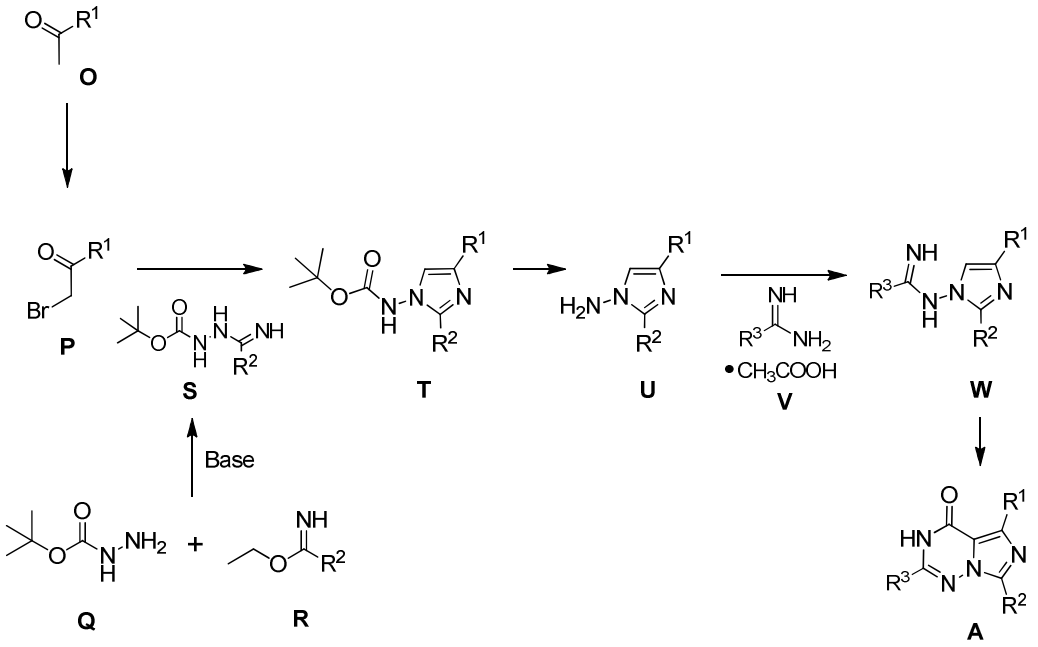


Generación de intermediarios de triazinona sustituida

El Esquema 3 describe una posible vía de síntesis para obtener el Intermediario de imidazotriazinona descrita mediante **A**, en donde R^1 es arilo o heteroarilo como se definió anteriormente. La condensación de una α-bromoacetofenona **P** con el Intermediario **S** genera una 4-fenil-1*H*-imidazol-1-amina sustituida protegida por Boc **T**. El material de inicio α-bromoacetofenona **P** está disponible en el comercio o se prepara mediante la bromination de una acetofenona adecuadamente sustituida **O**, mientras que el Intermediario **S** de amidrazona protegido por Boc se genera en condiciones básicas de hidrazincarboxilato de *ter*-butilo **Q** y un imidoato de etilo adecuadamente sustituido **R**. La eliminación de Boc del Intermediario **T** se logra en condiciones ácidas para generar el Intermediario **U**. Una reseña detallada de la eliminación de Boc es descrita por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. El Intermediario **U** se condensa con una sal de imidamida adecuadamente

sustituida **V** en un solvente no nucleofílico polar adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener Intermediarios representados por la estructura **W**. La imidazotriazinona **A** se puede formar mediante la adición de un equivalente de carbonilo, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CTI), etc., hasta obtener una mezcla preformada de Intermediario **W** y una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Una química similar a la del Esquema 3 fue descrita por Helal et al., Imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazines for the Treatment de Neurological Diseases, US 20120214791 A1.

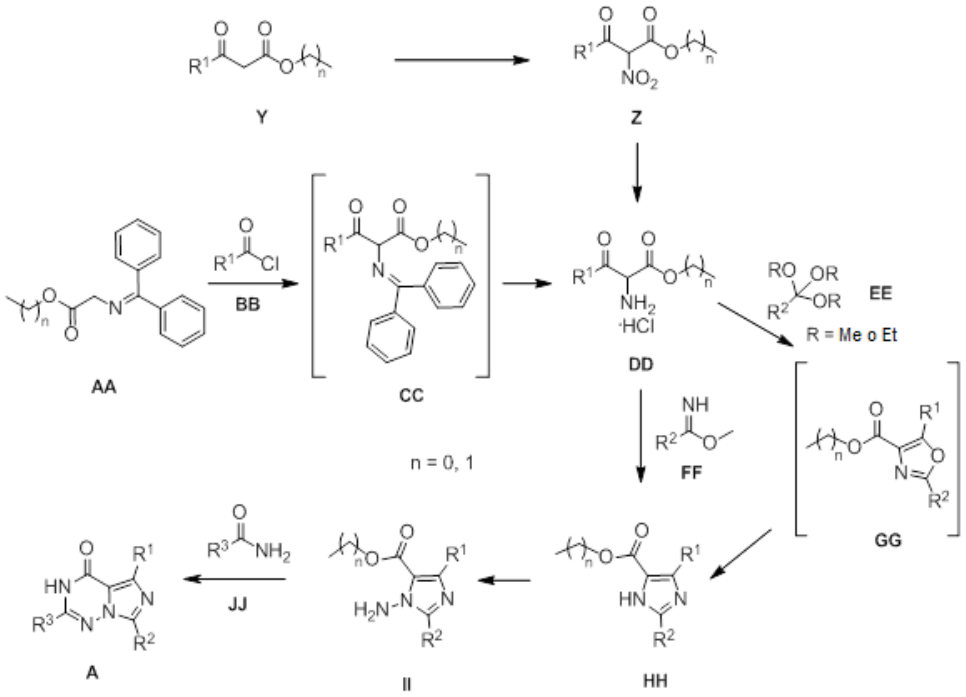
Esquema 3



El Esquema 4 describe una posible secuencia de síntesis para generar Intermediarios de imidazotriazinona **A**. Un método para generar el Intermediario clave **DD** comienza con el 3-cetoéster **Y** disponible en el comercio. El tratamiento de 3-cetoéster **Y** con un reactivo nitrante, tal como nitrito de sodio, y un catalizador ácido, tal como ácido acético, ya sea puro o con un solvente adecuado, a temperaturas menores a 20 °C puede producir el Intermediario **Z**. El Intermediario **Z** se puede reducir hasta obtener la amina deseada **DD** a través de una reacción de hidrogenación. Esta transformación se produce sometiendo el Intermediario nitro **Z** a un catalizador de metal (generalmente, paladio sobre un soporte de carbón) a presión atmosférica o superior de hidrógeno en un solvente adecuadamente inerte a temperaturas de alrededor de 20 °C para proveer el Intermediario **DD** deseado. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de reactivos que aceleran el proceso de reducción, tales como catalizadores

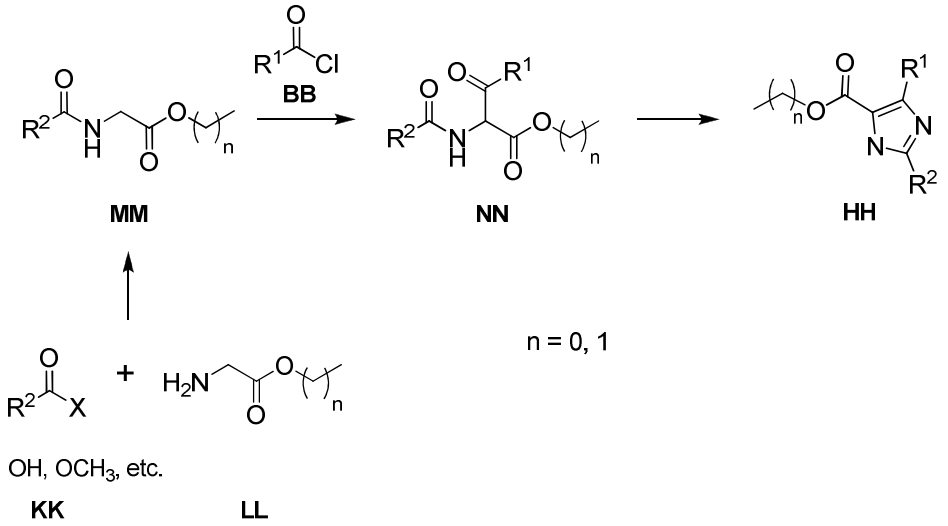
ácidos y cloruros ácidos. Una reseña de la generación de aminas mediante procesos de reducción se puede encontrar en Schilling, Kirk-Othmer Enciclopedia of Chemical Technology (5.ª edición) **2004**, *2*, 476-498. Una síntesis alternativa de compuestos **DD** se lleva a cabo a través de un derivado de glicina protegida, tal como la glicina protegida por benzhidrilo **AA** disponible en el comercio. La glicina protegida **AA** se desprotona mediante el tratamiento con una base adecuadamente fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), etc., en un solvente adecuado a temperaturas de -78 °C a 20 °C; este anión luego se agrega a un cloruro ácido adecuadamente sustituido **BB** en un solvente adecuado a temperaturas de <20 °C. El Intermediario **CC** de dicarbonilo protegido por α-amino resultante se trata *in situ* con ácido acuoso, tal como una solución de ácido clorhídrico 1 M a 6 M, durante un período que varía de 15 min a varias horas a 20 °C. La sal de clorhidrato de α-amino-β-dicarbonilo **DD** resultante se agita con un imidoato adecuadamente sustituido **FF** en condiciones básicas de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario de imidazol **HH**. De manera alternativa, el Intermediario **DD** se puede transformar en el Intermediario **HH** a través de un proceso en donde el Intermediario de oxazol **GG** se genera mediante el tratamiento de **DD** con un ortoéster de trietilo o trimetilo adecuadamente sustituido **EE** en el solvente alcohólico adecuado a 20 °C. El Intermediario de oxazol **GG** se puede tratar *in situ* con una fuente de amina (acetato de amonio, formiato de amonio, cloruro de amonio, etc.) en presencia de un catalizador ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o con un solvente adecuado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C, para obtener el imidazol **HH**. **HH** puede ser *N*-aminado usando una base y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de O-benzoilhidroxilamina o ácido hidroxilamin-O-sulfónico, en un solvente adecuado para obtener **II**. Esta transformación fue descrita anteriormente por Heim-Riether et al., A Novel Method for the Synthesis of Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ones. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 7331-7337. El Intermediario *N*-aminado **II** resultante se puede ciclizar hasta obtener el Intermediario **A** de imidazotriazinona agitando en presencia de la amida **JJ** adecuadamente sustituida a temperaturas de 20 °C y superiores.

Esquema 4



En el Esquema 5, se representa un método alternativo para la generación del Intermediario **HH**. Un éster de glicina **LL** se acila con un ácido adecuadamente sustituido, ácido activado, cloruro ácido o éster **KK** para generar un Intermediario **MM** acilado, o se puede utilizar un éster de glicina acilada adecuadamente sustituida disponible en el comercio **MM**. El compuesto **MM** puede ser C-acilado mediante el tratamiento con un ácido **BB** activado adecuadamente sustituido, tal como cloruro ácido, en presencia de un imidazol, un ácido Lewis, tal como tetracloruro de titanio, y una base, tal como tri-*n*-butilamina en un solvente adecuado a temperaturas generalmente inferiores a 20 °C para obtener los compuestos representados por el Intermediario **NN**. Algunos ejemplos de esta química fueron descritos anteriormente por Honda et al., WO 2008041571 y Misaki et al., *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 2854-2855. La ciclización del Intermediario **NN** mediante la adición de una fuente de amina (acetato de amonio, cloruro de amonio, etc.) y un ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o en presencia de un solvente aceptable, a temperaturas elevadas da como resultado la formación del Intermediario **HH** deseado.

Esquema 5



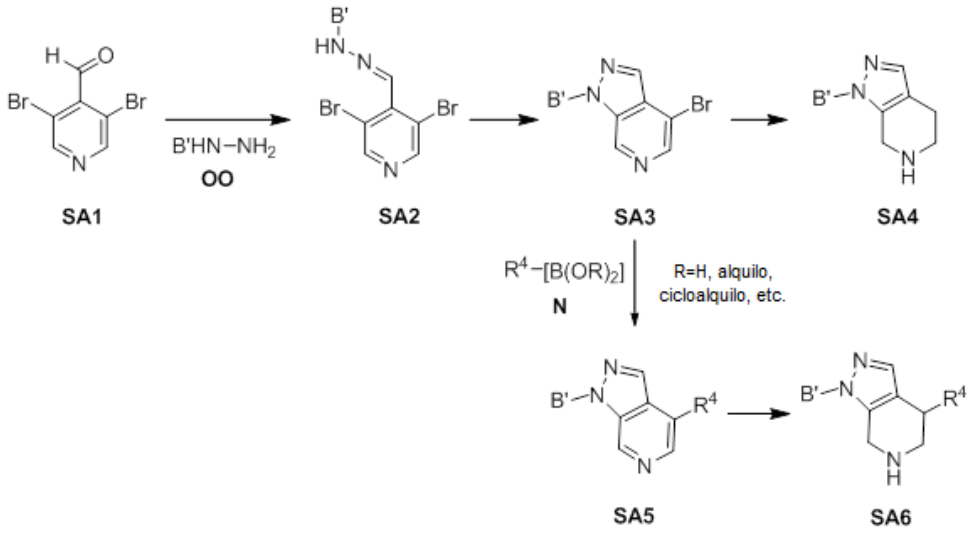
Generación de las aminas C sustituidas

En los siguientes esquemas 6-18, B' representa el sustituyente correspondiente en la porción A que se desea en el producto final (o una variante protegida de aquel).

El Esquema 6 ilustra una posible preparación de aminas, tales como **SA4** y **SA6**. El aldehído de inicio **SA1** se puede hacer reaccionar con hidrazina, o una hidrazina adecuadamente sustituida **OO**, en un solvente adecuado, tal como alcohol de isopropilo a temperaturas de 20 °C a 200 °C para formar hidrazonas, tales como **SA2**. Los Intermediarios **SA2** de hidrazona se pueden ciclizar en condiciones básicas a temperaturas elevadas para obtener compuestos **SA3** de pirazol. Por ejemplo, el tratamiento de **SA2** con hidruro de sodio en tetrahidrofurano a reflujo produce **SA3**. Se describieron transformaciones similares en WO 2009/074360. Se puede reducir el anillo de piridina de los compuestos **SA3** para obtener las aminas representadas por la estructura **SA4** mediante la exposición a catalizadores de metal, tales como platino a una presión de atmosférica a 100 psi de hidrógeno en un sistema de solventes adecuadamente inertes con una fuente ácida a temperaturas de 20 °C a 50 °C. El Intermediario **SA3** también puede producir compuestos, tales como **SA5**, mediante una reacción Suzuki catalizada con metal (generalmente, paladio) para instalar grupos alquilo o arilo R^4 (generalmente de los ésteres o ácidos alquilborónicos o arilborónicos **N**). Una reseña de las condiciones de reacción estándares se puede encontrar en N. Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483. El Intermediario **SA5** se puede reducir hasta obtener un Intermediario racémico **SA6** de acuerdo con las condiciones de reducción del anillo de piridina descritas en la transformación del

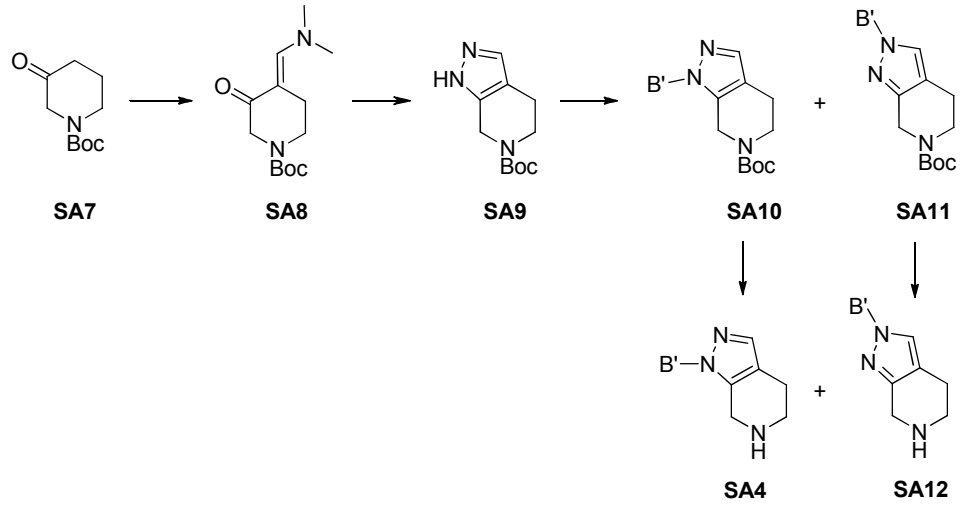
Intermediario **SA3** en el Intermediario **SA4**. El racemato **SA6** se puede separar en sus enantiómeros constituyentes mediante métodos de separación quiral estándares.

Esquema 6



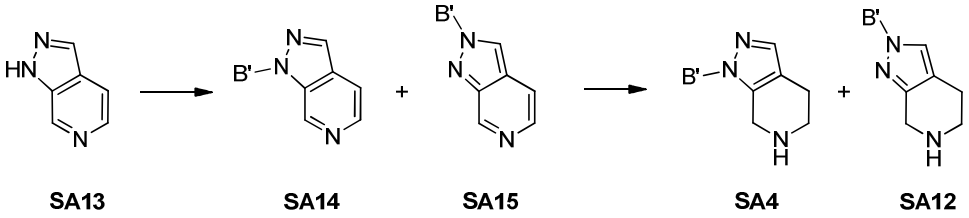
En el Esquema 7, se representa una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula **SA4** y sus regioisómeros **SA12**. La 3-piperidinona protegida por Boc **SA7** se puede convertir en enamina **SA8** mediante el tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal a temperaturas elevadas como se describe en US 2007167426. El tratamiento de **SA8** con hidrazina en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C da como resultado el Intermediario **SA9**. **SA9** puede ser *N*-alquilado en el anillo de pirazol mediante la reacción con los haluros de alquilo adecuados en condiciones básicas en un solvente adecuado y a una amplia variedad de temperaturas. Cuando el sustituyente (B') es un grupo ciclopropilo o arilo, el tratamiento de **SA9** con el éster o ácido borónico adecuado en presencia de oxígeno, una fuente de cobre, tal como $Cu(OAc)_2$, y un ligando de cobre, tal como 2,2'-bipiridina en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C da como resultado una mezcla de compuestos de las Fórmulas **SA10** y **SA11**. Las mezclas regioisoméricas de **SA10** y **SA11** se puede separar usando métodos cromatográficos. La desprotección del grupo Boc se puede lograr mediante el tratamiento de **SA10** y **SA11** con ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, puro o en un solvente adecuadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 100 °C para obtener las aminas **SA4** y **SA12**, respectivamente. La eliminación de Boc está descrita detalladamente por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 7



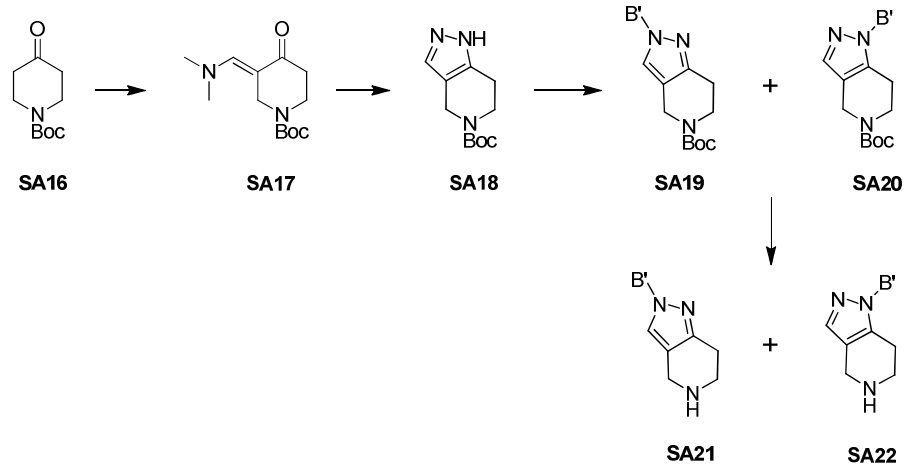
El Esquema 8 ilustra una vía alternativa para obtener los compuestos de las Fórmulas **SA4** y **SA12**. 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (**SA13**) disponible en el comercio se puede sustituir opcionalmente con grupos alquilo descritos en el Esquema 7 para obtener compuestos de las Fórmulas **SA14** y **SA15**. El anillo de piridina se puede reducir en condiciones similares a las de la reducción del anillo de piridina descrita en el Esquema 6 para la síntesis de los Intermediarios **SA4** y **SA6**. Los regioisómeros de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*c*]piridina resultantes **SA4** y **SA12** se pueden separar mediante métodos cromatográficos estándares.

Esquema 8



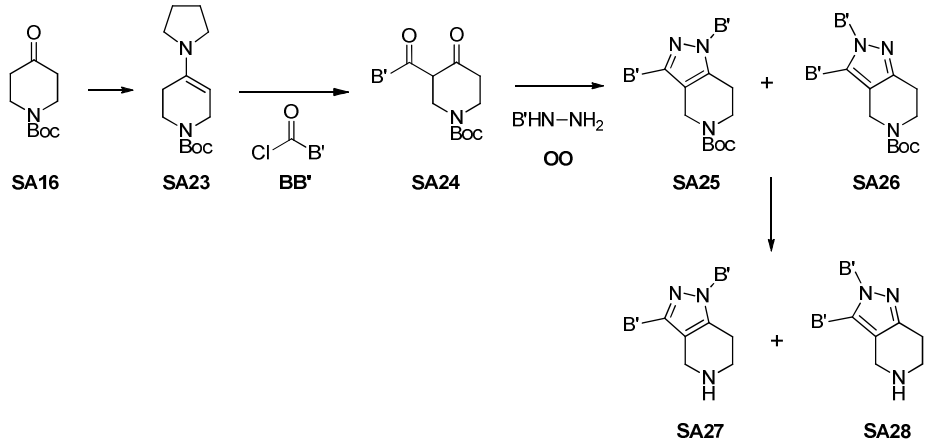
Las 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridinas de las Fórmulas **SA21** y **SA22** se pueden preparar como se indica en el Esquema 9. La síntesis del Intermediario **SA18** de **SA16** a través de **SA17** se describió en US 2007/0232600. El Intermediario **SA18** se puede sustituir opcionalmente para proporcionar **SA19** y **SA20** usando la química descrita en la síntesis de los Intermediarios **SA10** y **SA11** en el Esquema 7. El grupo Boc se puede eliminar en condiciones ácidas, como lo describió Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 9



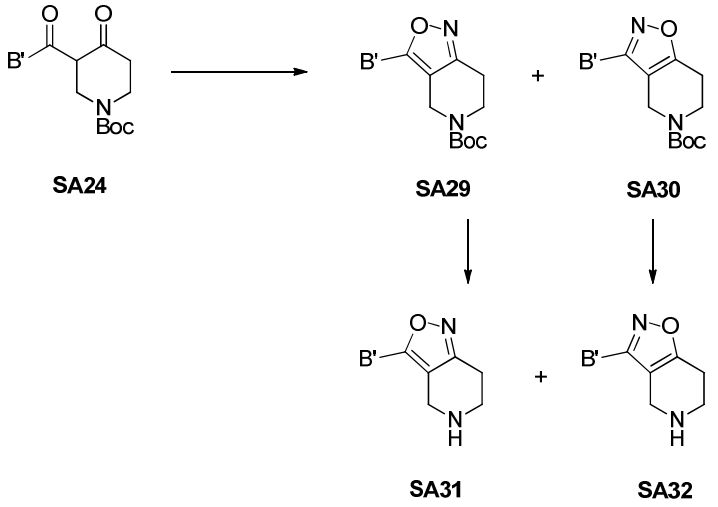
El Esquema 10 se refiere a la preparación de pirazolaminas disustituidas de las estructuras generales **SA27** y **SA28**. Una síntesis de enamina protegida por Boc **SA23** fue descrita por Osata et al., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1433-1437. **SA23** se puede hacen reaccionar con cloruro de acilo **BB'** en presencia de bases, tales como *N,N*-diisopropiletilamina y piridina, a temperaturas de <20 °C en solventes adecuados para obtener β-dicetonas **SA24**. El Intermediario **SA24** de β-dicetona puede someterse a condensación con hidrazinas adecuadamente sustituidas **OO** en solventes adecuados (tales como metanol, *N,N*-dimetilformamida, etc.) a una temperatura de 20 °C a 200 °C, para obtener una mezcla regioisomérica de pirazoles **SA25** y **SA26**. Los métodos cromatográficos estándares se pueden usar para separar el regioisómero **SA25** de **SA26**. La eliminación de los grupos protectores Boc de **SA25** y **SA26** para generar los Intermediarios **SA27** y **SA28** se puede lograr mediante el tratamiento con ácidos en condiciones estándares.

Esquema 10



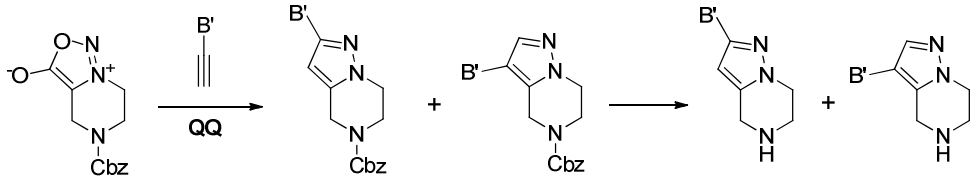
El Esquema 11 ilustra una secuencia de reacción que se puede usar para obtener isoxazoles estructura general **SA31** y **SA32**. El Intermediario de β-dicetona **SA24** (véase el Esquema 10) se puede convertir en los isoxazoles **SA29** y **SA30** mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. La separación de los isómeros de isoxazol se puede lograr mediante técnicas cromatográficas estándares. La eliminación del grupo protector Boc de **SA29** y **SA30** se lleva a cabo en condiciones ácidas, como lo describen Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para obtener **SA31 y SA32**.

Esquema 11



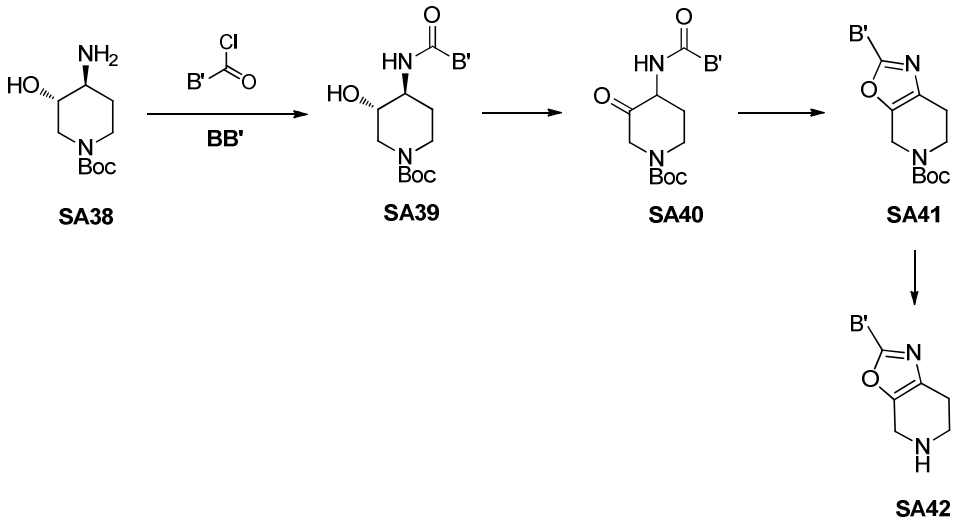
El Esquema 12 representa una secuencia de síntesis que se puede usar para tener acceso a 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinas, tales como las representadas por las estructuras generales **SA36** y **SA37**. El Intermediario **SA33** se puede preparar como lo describe T. S. Mansour et al., PCT Intl. Appl. WO 2006/130588. La reacción de **SA33** con los alquinos terminales **QQ** en un reactor de bomba sellado, a temperaturas de >200 °C produce una mezcla regioisomérica de **SA34** y **SA35**, los cuales se pueden separar mediante métodos cromatográficos. La eliminación del grupo protector carbamato de bencilo (Cbz) de **SA34** y **SA35** se puede lograr usando condiciones de hidrogenación (metales catalíticos, tales como paladio sobre un soporte sólido, en hidrógeno en un solvente inerte) u otras condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para obtener los compuestos representados por **SA36** y **SA37**.

Esquema 12



El posible acceso a 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridinas, tales como **SA42,** se ilustra en el Esquema 13 y es similar a lo que describió anteriormente Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258. El alcohol amino **SA38** (véanse US 2009/163472 y WO 2011/157793) se puede acilar mediante el tratamiento con los cloruro de acilo adecuadamente sustituido **BB'** en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, etc. a temperaturas $\leq$20 °C para obtener compuestos representados por **SA39**. **SA39** se puede oxidar a cetona **SA40** mediante tratamiento con un agente oxidante, tal como periodinano de Dess-Martin (se puede encontrar una reseña de este y de reactivos relacionados en Zhdankin, V.V. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1185-1197). **SA40** se puede someter a condiciones de deshidratación con un reactivo, tal como reactivo de Burgess, que puede dar como resultado una ciclización para generar isoxazoles, tales como **SA41.** La eliminación de Boc con ácido proporciona compuestos representados por **SA42.**

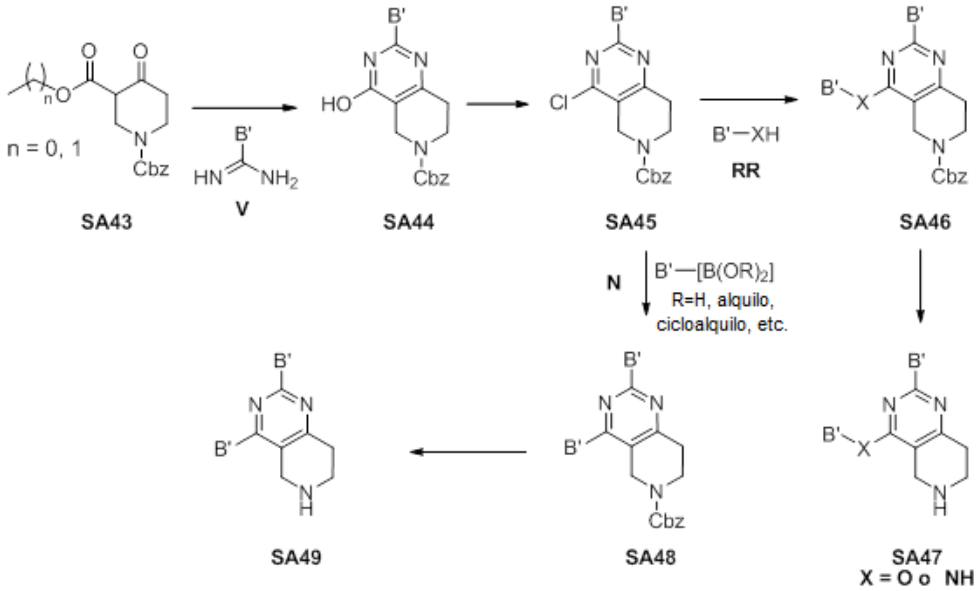
Esquema 13



El Esquema 14 describe la síntesis de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidinas, tales como las representadas por **SA47** y **SA49**. Los compuestos, tales como **SA47** y **SA49,** se pueden sintetizar a partir del compuesto **SA43** (Dodd and Oehlschlager, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 2794-2803) mediante una adaptación del trabajo descrito por

Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2103-2108. El tratamiento de cetoéster **SA43** con amidinas **V** adecuadamente sustituidas en presencia de una base y un solvente a temperaturas de 20 °C a 200 °C produce compuestos de hidroxipirimidina, tales como **SA44**. **SA44** se puede convertir en cloruro **SA45** mediante el tratamiento con un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, ya sea puro o en solventes inertes, de 20 °C a 200 °C. Los cloruros **SA45** pueden someterse a reacciones de sustitución de S_NAr mediante el tratamiento con las aminas o los alcoholes adecuadamente sustituidos **RR** en condiciones básicas a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario **SA46**. El **SA46** protegido por carbamato de bencilo se puede desproteger en distintas condiciones, más comúnmente, hidrogenación, como lo describen Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006, para obtener las aminas **SA47**. El Intermediario **SA45** también se puede usar para generar compuestos con sustitución de la pirimidina a base de carbón. Esta sustitución podría producirse mediante los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición (generalmente, paladio) con boronatos de alquilo o arilo adecuadamente sustituidos **N** en presencia de una base en solventes adecuados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener compuestos, tales como **SA48**. La eliminación del grupo protector carbamato de bencilo de **SA48** para generar el **SA49** deseado se puede llevar a cabo usando condiciones similares a aquellas utilizadas para generar **SA47** de **SA46**.

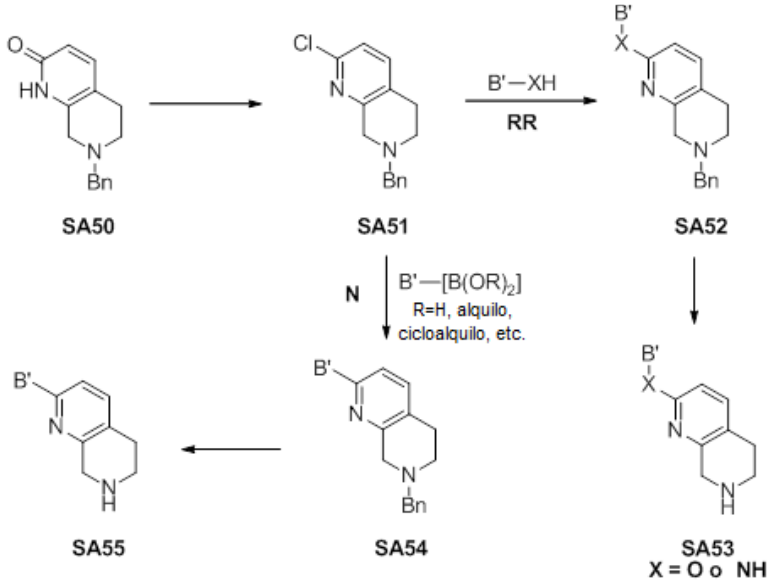
Esquema 14



El Esquema 15 muestra una posible vía para obtener los compuestos de 5,6,7,8-

tetrahidro-1,7-naftiridina **SA53** y **SA55.** Una síntesis de **SA50** fue descrita por Strang et al., EP 1595 881. El compuesto **SA50** se puede clorinar usando un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente adecuadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener **SA51.** El cloruro de **SA51** se puede desplazar en una reacción S_NAr usando alcoholes y aminas adecuadamente sustituidos **RR** en presencia de una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener los compuestos representados por **SA52**. La eliminación del grupo protector bencilo de **SA52** se puede llevar a cabo mediante una reacción de hidrogenación catalizada por metal. Se pueden encontrar muchas otras condiciones para la eliminación de bencilo en Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. El Intermediario **SA51** también se puede usar para generar compuestos con sustitución a base de carbón del anillo de piridina. Esta sustitución podría producirse mediante los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición (generalmente, paladio) con boronatos de alquilo o arilo adecuadamente sustituidos **N** en presencia de base en solventes adecuados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener compuestos, tales como **SA54**. Las condiciones para la eliminación del grupo protector bencilo de **SA54** para generar **SA55** se pueden encontrar en Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

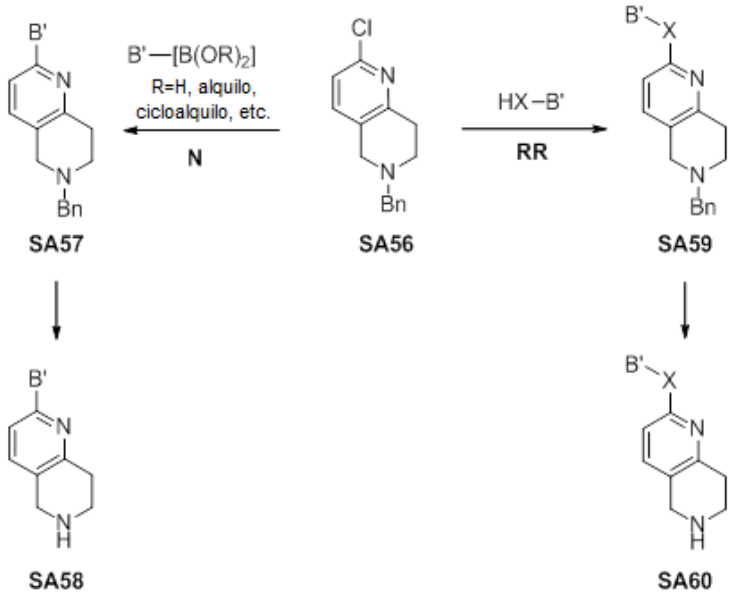
Esquema 15



El Esquema 16 describe una posible síntesis de compuestos de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina sustituida representados por estructuras generales **SA58** y **SA60**. Una síntesis de la cloropiridina de inicio **SA56** fue descrita por Strang et al., EP

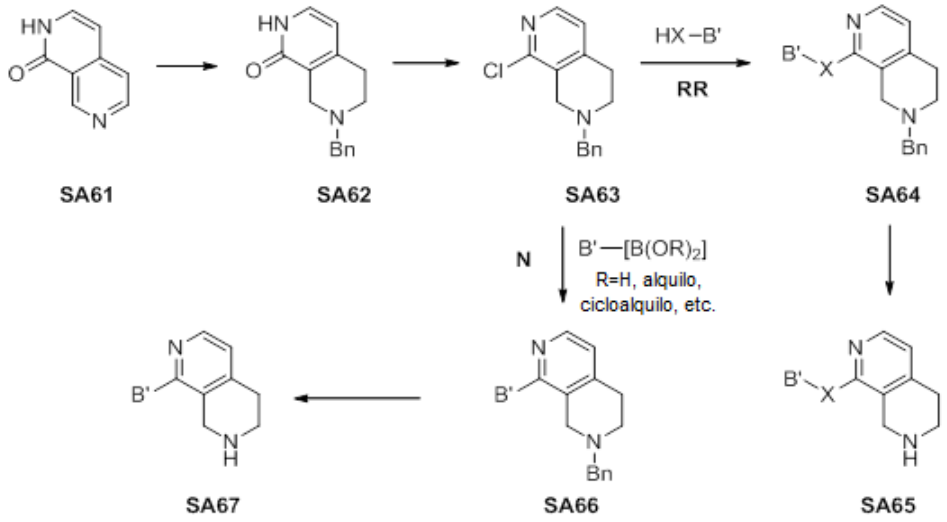
1595 881. Las condiciones de reacción **generales** para elaborar las piridinas fusionadas sustituidas con carbono, oxígeno y nitrógeno se describen en el Esquema 15 y se puede aplicar a **SA56** para generar **SA57** y **SA59** adecuadamente sustituidos. La eliminación del grupo protector bencilo para generar los **SA58** y **SA60** deseados se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 16



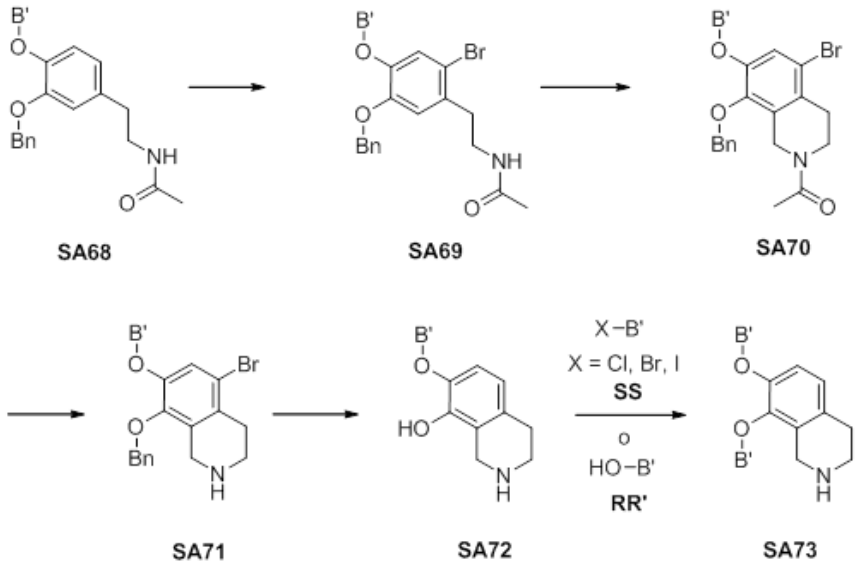
El Esquema 17 se refiere a la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridinas de las Fórmulas generales **SA65** y **SA67**. La síntesis del material de inicio **SA61** fue descrita por Zhang et al., *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 916. El tratamiento de **SA61** con bromuro de bencilo seguido de un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, en un solvente adecuado produce **SA62**. El tratamiento de **SA62** con un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente adecuado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C produce el Intermediario de cloropiridina **SA63**. El uso de cloropiridina **SA63,** junto con las condiciones generales descritas en el Esquema 15, para instalar el sustituyente de carbono, oxígeno o nitrógeno adecuadamente sustituidos, proporciona **SA64** y **SA66** protegidos por bencilo. La eliminación del grupo protector bencilo se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para generar **SA65** y **SA67**.

Esquema 17



El Esquema 18 describe una posible síntesis de compuestos representada por la estructura **SA73**. El material de inicio protegido por bencilo **SA68** se puede preparar según lo descrito por Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett*. **2012**, *3*, 5-9. El tratamiento de **SA68** con una fuente de bromuro (bromuro, *N*-bromosuccinimida, etc.) a temperaturas por debajo de 20 °C en un solvente adecuado, tal como cloroformo, puede dar como resultado compuestos mono-brominados representados por **SA69**. El Intermediario **SA69** se puede ciclizar para obtener compuestos, tales como **SA70** mediante tratamiento con 1,3,5-trioxano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, a temperaturas de 20 °C a 100 °C. El grupo protector acetilo sobre **SA70** se puede eliminar mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de potasio, o ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, a temperatura elevada para obtener amina **SA71**. Esta desprotección de acetilo fue descrita por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. La eliminación del bromuro y del grupo bencilo de **SA71** puede producirse simultáneamente mediante hidrogenación catalizada por metal usando catalizador de paladio sobre carbón en hidrógeno (presión atmosférica a 100 psi) en un solvente adecuado, tal como metanol, para proveer **SA72**. **SA72** puede ser alquilado con alquilos halogenados adecuadamente sustituidos **SS** en presencia de una base o mediante una reacción Mitsunobu (Swamy et al., *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 2551-2651) con alcohol **RR'** para proveer la amina deseada **SA73**.

Esquema 18



Usos médicos y veterinarios

En un aspecto, en la presente, se proveen métodos para tratar un trastorno o una enfermedad mediante la inhibición de una enzima PDE10. Los métodos, en general, comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula I (o, alternativamente, uno de Ia, Ib, Ic, Ic' o Id) o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, a un paciente que lo necesita para tratar un trastorno o una enfermedad. Otro aspecto es el uso de un compuesto descrito en la presente en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno o una enfermedad tratables mediante la inhibición de PDE10.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad enzimática de PDE10 y, por lo tanto, aumentan los niveles de cAMP o cGMP dentro de las células que expresan PDE10. En consecuencia, la inhibición de la actividad enzimática de PDE10 puede ser útil para el tratamiento de enfermedades causadas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en las células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser beneficiosos en casos en los que la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales produce un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE10 se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterólogicas, endocrinopatías, enfermedades urológicas, etc.

Las indicaciones que se pueden tratar con los inhibidores de PDE10, ya sea solos o en combinación con otros fármacos, incluyen, entre otros, enfermedades que se

cree son mediadas, en parte, por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas indicaciones incluyen psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, enfermedad de Huntington, trastorno obsesivo compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a las drogas, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), depresión con síntomas parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad de caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades de caudado y enfermedades palidales, y compulsiones con enfermedad palidal.

Las psicosis son trastornos que afectan la percepción de la realidad de un individuo. Las psicosis se caracterizan por delirios y alucinaciones. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de pacientes que presentan todas las formas de psicosis, lo que incluye, entre otras, esquizofrenia, esquizofrenia de aparición tardía, trastornos esquizoafectivos, esquizofrenia prodrómica y trastornos bipolares. El tratamiento puede ser para los síntomas positivos de esquizofrenia, así como para los déficits cognitivos y síntomas negativos. Otras indicaciones para los inhibidores de PDE10 incluyen psicosis que resultan del abuso de drogas (incluidas anfetaminas y PCP), encefalitis, alcoholismo, epilepsia, lupus, sarcoidosis, tumores cerebrales, esclerosis múltiple, demencia de cuerpos de Lewy o hipoglucemia. Otros trastornos psiquiátricos, tales como el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y el trastorno esquizoide de la personalidad, también se pueden tratar con inhibidores de PDE10.

El trastorno obsesivo compulsivo (OCD) se ha relacionado con déficits en las vías neuronales frontales-estriatales (Saxena et al., Br. J. Psychiatry Suppl, 35:26-37, 1998). Las neuronas de estas vías se proyectan en neuronas estriatales que expresan PDE10. Los inhibidores de PDE10 hacen que la cAMP sea elevada en estas neuronas; las cAMP elevadas dan como resultado un aumento de la fosforilación de CREB y, de esta manera, mejoran el estado funcional de estas neuronas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en signos de OCD. En algunos casos, el OCD puede ser el resultado de infecciones estreptocócicas que causan reacciones autoinmunitarias en los ganglios basales (Giedd et al., Am J Psychiatry. 157:281-283, 2000). Debido a que los inhibidores de PDE10 pueden cumplir una función neuroprotectora, la administración de inhibidores de PDE10 puede evitar el daño a los ganglios basales después de infecciones estreptocícocas repetidas y así evitar el desarrollo de OCD.

Se cree que, en el cerebro, el nivel de cAMP o cGMP dentro de las neuronas

está relacionado con la calidad de la memoria, en especial, la memoria a largo plazo. Sin pretender limitarse a ningún mecanismo particular, se propone que, debido a que PDE10 degrada cAMP o cGMP, el nivel de esta enzima afecta la memoria en los seres humanos. Un compuesto que inhibe la cAMP fosfodiesterasa (PDE) puede aumentar de esta manera los niveles intracelulares de cAMP, que a su vez activa la proteína quinasa que fosforila un factor de transcripción (proteína de fijación a la respuesta a cAMP). Luego, el factor de transcripción fosforilado se fija a una secuencia del promotor de ADN para activar genes que son importantes en la memoria a largo plazo. Cuantos más activos son tales genes, mejor es la memoria a largo plazo. Por lo tanto, mediante la inhibición de una fosfodiesterasa, se puede mejorar la memoria a largo plazo.

Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y deterioro intelectual adicional aparte de la memoria. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de pacientes que padecen pérdida de memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican de acuerdo con su causa e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vasculares (por ejemplo, infartos, hemorragias, trastornos cardíacos), mixtas vasculares y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis múltiple, traumáticas (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), infecciosas (por ejemplo, VIH), genéticas (síndrome de Down), tóxicas (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunos medicamentos), metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o folato), hipoxia en el SNC, enfermedad de Cushing, enfermedades psiquiátricas (por ejemplo, depresión y esquizofrenia) e hidrocefalia.

La condición de pérdida de memoria se manifiesta mediante la pérdida de la capacidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar información aprendida anteriormente. La presente invención incluye métodos para tratar la pérdida de la memoria no relacionada con la demencia, lo que incluye deterioro cognitivo leve (MCI) y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para la pérdida de memoria como resultado de una enfermedad. La pérdida de memoria es un síntoma primario de demencia y puede también ser un síntoma asociado a enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, VIH, enfermedades cardiovasculares, y traumatismo craneal, así como también el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de la pérdida de memoria

debido a, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia multisistémica (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, apoplejía, lesión medular, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, deterioro cognitivo asociado a la diabetes, déficits de memoria por la exposición temprana a agentes anestésicos, demencia multiinfarto y otras afecciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como también VIH y enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también son adecuados para usar en el tratamiento de una clase de trastornos conocidos como enfermedades de repetición de poliglutamina. Estas enfermedades comparten una mutación patogénica común. La expansión de una repetición de CAG, que codifica la glutamina de aminoácidos, dentro del genoma, lleva a la producción de una proteína mutante que tiene una región de poliglutamina extendida. Por ejemplo, se ha relacionado la enfermedad de Huntington con una mutación de la proteína Huntington. En individuos que no tienen enfermedad de Huntington, Huntington tiene una región de poliglutamina que contiene de 8 a 31 residuos de glutamina. Para individuos que padecen la enfermedad de Huntington, Huntington tiene una región de poliglutamina con más de 37 residuos de glutamina. Además de la enfermedad de Huntington (HD), otras enfermedades de repetición de poliglutaminas y de proteínas asociadas incluyen atrofia dentatorrubral-palidoluisiana, DRPLA (atropina-1); ataxia espinocerebelosa tipo-1 (ataxina-1); ataxia espinocerebelosa tipo-2 (ataxina-2); ataxia espinocerebelosa tipo-3 (también llamada enfermedad de Machado-Joseph o MJD) (ataxina-3); ataxia espinocerebelosa tipo-6 (canal de calcio dependiente de voltaje alfa IA); ataxia espinocerebelosa tipo-7 (ataxina-7); y atrofia muscular espino-bulbar (SBMA, también conocida como enfermedad de Kennedy).

Los ganglios basales son importantes para regular la función de las neuronas motoras, los trastornos de los ganglios basales generan trastornos de movimiento. El trastorno más prominente entre los trastornos de movimiento relacionados con la función de los ganglios basales es la enfermedad de Parkinson (Obeso et al., Neurology. 62(1 Suppl 1):S 17-30, 2004). Otros trastornos de movimiento relacionados con la disfunción de los ganglios basales incluyen discinesia tardía, parálisis supranuclear progresiva, y parálisis cerebral, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, enfermedad de Wilson, distonía, tics y corea. Los compuestos de la invención también son adecuados para tratar trastornos de movimiento relacionados con la disfunción de las neuronas de

los ganglios basales.

Los inhibidores PDE10 son útiles para aumentar los niveles de cAMP o cGMP y prevenir la apoptosis en las neuronas. Los inhibidores PDE10 pueden ser antiinflamatorios al aumentar cAMP en los neurogliocitos. La combinación de las propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias, así como también los efectos positivos en la plasticidad sináptica y la neurogénesis, hacen que estos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración generada por cualquier enfermedad o lesión, que incluye apoplejía, lesiones medulares, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y atrofias multisistémicas (MSA).

La invención también provee un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo, una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos, en un mamífero, que incluye el ser humano, cuyo método comprende administrarle al individuo una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz para tratar dicha adicción. Una "adicción a las drogas", como se usa en la presente, significa un deseo anormal de consumir una droga y se caracteriza generalmente por trastornos motivacionales, como una compulsión de tomar la droga deseada y los episodios de deseo compulsivo de tomar dicha droga. El tratamiento de la adicción también comprende la disminución de la cantidad de drogas de abuso que consume el paciente y no requiere abstinencia total.

Además de tratar la adicción de drogas, los compuestos son también útiles para prevenir la recaída en el abuso de drogas y alcohol asociada al estrés, especialmente, al estrés crónico. Logrip et al. mostraron que el estrés indujo a la regulación en forma ascendente de PDE10 en roedores; Addiction Biology, 17, 920-933, 2012. Además, estos autores demostraron que los roedores estresados consumen más alcohol que sus contrapartes no estresadas. Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse para disminuir la incidencia de recaída asociada a las adicciones de alcohol y drogas en individuos estresados.

Las enfermedades autoinmunitarias o infecciosas que afectan los ganglios basales pueden generar trastornos en los ganglios basales que incluyen ADHD, OCD, tics, enfermedad de Tourette y corea de Sydenham. Además, cualquier lesión cerebral puede dañar potencialmente los ganglios basales, lo que incluye apoplejías, anormalidades metabólicas, enfermedades hepáticas, esclerosis múltiple, infecciones, tumores, sobredosis de drogas u otros daños colaterales, y traumatismo craneal. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden usarse para detener la progresión de la enfermedad o restaurar los circuitos dañados en el cerebro mediante una combinación de efectos que incluyen un incremento en la plasticidad sináptica,

neurogénesis, efecto antiinflamatorio, regeneración de células nerviosas y disminución de la apoptosis.

Tian et al. informaron que PDE10 estuvo presente en la vasculatura pulmonar (PLoS One, 11 de abril, Volumen 6, Edición 4, e18136). Tian et al. también informaron que la infusión de papaverina, un inhibidor de PDE10, atenuó la hipertensión pulmonar y la reestructuración vascular pulmonar en modelos de roedores de esta enfermedad. Estos autores también determinaron que PDE10 se expresa en los tejidos pulmonares humanos. Debido a que PDE10 está presente en tejidos pulmonares, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH). PAH es una enfermedad fatal caracterizada por una resistencia vascular pulmonar progresivamente elevada, que es el resultado de la vasoconstrucción, la reestructuración vascular y la trombosis *in situ*. Estos eventos finalmente generan hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha. El compuesto de la Fórmula I reducirá la hipertensión arterial pulmonar y, de este modo, aliviará la PAH del paciente.

El crecimiento de algunas células cancerosas es inhibido por cAMP y cGMP. Durante la transformación, las células pueden volverse cancerosas al expresar PDE10 y reducir la cantidad de cAMP o cGMP dentro de las células. En estos tipos de células cancerosas, la inhibición de la actividad de PDE10 inhibe el crecimiento de células, incrementando cAMP. En algunos casos, PDE10 puede expresarse en las células cancerosas transformadas, pero no en la línea celular de origen. En células de carcinoma renal transformadas, se expresa PDE10, y los inhibidores PDE10 reducen la tasa de crecimiento de las células en cultivo. De manera similar, las células de cáncer de mama se inhiben mediante la administración de inhibidores de PDE10. Muchos otros tipos de células cancerosas pueden también ser sensibles a la detención del crecimiento mediante la inhibición de PDE10. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente invención pueden usarse para detener el crecimiento de células cancerosas que expresan PDE10.

Los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados, tales como la obesidad, concentrando la regulación del sistema de señalización cAMP. Al inhibir PDE10, se aumentan los niveles intracelulares de cAMP, incrementando de este modo la liberación de gránulos secretores que contienen insulina e incrementando, por lo tanto, la secreción de insulina (véase, por ejemplo, WO 2005/012485).

En otra forma de realización de la invención, los compuestos pueden usarse en

el tratamiento de una variedad de afecciones neurológicas debido a altos niveles de expresión de PDE10 en el SNC. Ejemplos de dichas condiciones incluyen trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos amnésicos; estrés postraumático; retraso mental; trastornos de aprendizaje, hiperactividad o déficit en la atención, deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodios depresivos mayores (del tipo leve, moderado o severo), un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco, un episodio depresivo con características atípicas, un episodio depresivo con características melancólicas, un episodio depresivo con características catatónicas, un episodio de trastorno de ánimo con la aparición de la condición de posparto, depresión posapoplejía, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual y trastorno ciclotímico.

Administración y composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en dosis únicas o múltiples. Los portadores adecuados desde el punto de vista farmacéutico incluyen agentes de relleno o diluyentes sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y distintos solventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas que se forman de este modo pueden luego administrarse fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, polvos, pastillas, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales, tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por ende, los compuestos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo, parches) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agentes de fijación (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante métodos conocidos en el arte. Las

preparaciones líquidas para la administración oral pueden ser en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlas. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulgentes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres de aceites o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede ser en forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, lo que incluye el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiple, con un conservante adicional. Pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede presentarse en polvo para la reconstitución mediante un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Los compuestos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o por inhalación, el compuesto de la invención se suministra de manera conveniente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente oprime o bombea, o en forma de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, con gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de tal manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la

invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente (por ejemplo, la adicción a las drogas) en el ser humano adulto promedio, están dispuestas preferentemente para que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de alrededor de 20 mg a alrededor de 1000 mg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del rango de alrededor de 100 mg a alrededor de 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, lo que produce, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18.ª ed., 1995).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en el arte. En general, la formulación contiene, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de alrededor de 0,01 a alrededor de 99,99 % en peso de un compuesto de la Fórmula (I) en función de la formulación total, en donde el equilibrio se logra con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Generalmente, el compuesto está presente en un nivel de alrededor de 1 a 80 % en peso.

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que cumplen funciones similares. La dosificación real administrada a pacientes depende de varios factores, como la gravedad de la enfermedad que se desea tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración y otros factores. El médico que atiende al paciente es quien en última instancia decide la dosis adecuada, teniendo en cuenta los exámenes clínicos que se realizaron sobre los compuestos. Sin embargo, una dosis diaria típica del compuesto variará de alrededor 0,01 mg a alrededor de 2000 mg, más generalmente, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 200 mg, que puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

Los compuestos pueden administrarse como el agente activo solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos usados en el tratamiento de la psicosis (especialmente, esquizofrenia y trastorno bipolar), el trastorno obsesivo compulsivo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, el deterioro cognitivo y/o la pérdida de memoria (por ejemplo, demencia). Los ejemplos de dichos agentes incluyen agonistas nicotínicos α-7, inhibidores de PDE4, otros

inhibidores de PDE10, bloqueadores del canal de calcio, moduladores muscarínicos M1 y M2, moduladores del receptor de adenosina, ampakinas, moduladores de NMDA, moduladores de m-GluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmine y galanthamine). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo puede administrarse ya sea de acuerdo con su rango de dosis usual o una dosis por debajo del rango de dosis usual, y puede administrarse de manera simultánea o secuencial.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, otros fármacos adecuados contra la esquizofrenia, tales como Clozaril, Zyprexa, Risperidone y Seroquel; fármacos contra el trastorno bipolar, que incluyen, entre otros, Lithium, Zyprexa y Depakote; fármacos contra la enfermedad de Parkinson, que incluyen, entre otros, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que incluyen, entre otros, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen y Cliquinol; agentes usados para el tratamiento de la demencia, que incluyen, entre otros, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept y Exelon; agentes usados en el tratamiento de la epilepsia, que incluyen, entre otros, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, que incluyen, entre otros, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate y Copaxone; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, incluyendo, que incluyen, entre otros, Amitriptyline, Imipramine, Desipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Sertraline, Tetrabenazine, Haloperidol, Chlorpromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine y Risperidone; agentes útiles para el tratamiento de diabetes, que incluyen, entre otros, ligandos PPAR (por ejemplo, agonistas, antagonistas, tales como Rosiglitazone, Troglitazone y Pioglitazone), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, como Glyburide, Glimepiride, Chlorpropamide, Tolbutamide y Glipizide, y secretagogos no sulfonilo), inhibidores de α-glucosidasa (como Acarbose, Miglitol y Voglibose), sensibilizadores de insulina (como los agonistas PPAR-γ, por ejemplo, glitazones; biguanidas, inhibidores de PTP-IB, inhibidores de DPP-IV e inhibidores de 11-beta-HSD), compuestos reductores de la producción de glucosa hepática (tales como antagonistas de glucagón y metformin, por ejemplo, Glucophage y Glucophage XR), insulina y derivados de la insulina (en formas de acción prolongada y acción corta, y formulaciones de insulina); y fármacos contra la obesidad, que incluyen, entre otros, agonistas de β-3, agonistas de CB-I, inhibidores del

neuropéptido Y5, factores neurotróficos ciliares y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, Sibutramine) e inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Orlistat).

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ayudar a los expertos en el arte a comprender la presente invención con mayor claridad y ponerla en práctica. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de esta. Cualquier forma de realización equivalente se encuentra dentro del alcance de la presente invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en la presente, serán evidentes para los expertos en el arte, de acuerdo con los siguientes ejemplos y la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Procedimientos experimentales

A continuación se ilustra la síntesis de distintos compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el arte.

Por lo general, los experimentos se realizan en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular, en aquellos casos en los que se usan intermediarios o reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad. En general, se usaron reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional. Se usaron solventes anhidros cuando resultó adecuado, en general, productos Sure-SealTM de Aldrich Chemical Company, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En general, los productos se secaron al vacío antes de usarlos en otras reacciones o de someterlos a pruebas biológicas. Los datos de la espectrometría de masa se informan de instrumentos de cromatografía de líquidos-espectrometría de masa (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía gaseosa-espectrometría de masa (GCMS). Los desplazamientos químicos de los datos de la resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales de los solventes deuterados que se usan.

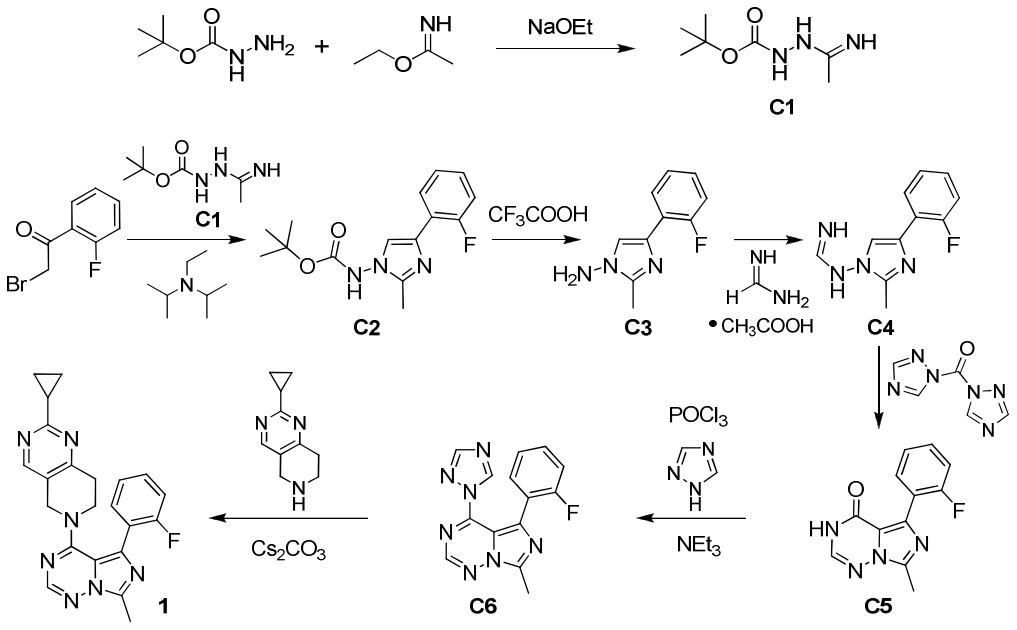
Con frecuencia, después de las reacciones llevadas a cabo a través de intermediarios detectables, se realizaron LCMS, y se continuaron hasta la conversión completa antes de la posterior adición de reactivos. Para los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo

de reacción y temperatura) pueden variar. Por lo general, luego de las reacciones, se realiza cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa y se someten a preparación cuando corresponde. Las purificaciones pueden variar según los experimentos: por lo general, los solventes y las relaciones de solventes que se usan para los eluyentes/gradientes se eligen para obtener Rf o tiempos de retención adecuados.

Ejemplos

Ejemplo 1

*2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (**1**)*



Etapa *1*. *Síntesis de 2-etanimidoilhidrazincarboxilato de ter-butilo (**C1**)*.

Se disolvió hidróxido de sodio (16,0 g, 400 mmol) en etanol absoluto (1 l) a 60 °C. La solución se enfrió a 0° C y se trató en porciones con clorhidrato de etanimidoato de etilo (50 g, 400 mmol); luego de 10 minutos, se agregó hidrazincarboxilato de ter-butilo (52,9 g, 400 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 horas, luego se enfrió a 20 °C y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y se trató con ter-butilmetiléter (500 ml) y etanol (20 ml). Después de la siembra, la mezcla se agitó durante 18 horas, con lo cual el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con ter-butilmetiléter helado (500 ml). El sólido se disolvió en 2-metiltetrahidrofuran: metanol (mezcla 9:1, 300 ml), y la solución se concentró hasta

secarse. El residuo se lavó con dietiléter (3 x 200 ml) para obtener el producto como un sólido amarillo muy pálido. Rendimiento; 50,2 g, 290 mmol, 72%. LCMS *m/z* 174,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.88 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

*Etapa 2. Síntesis de [4-(2-fluorofenil)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de ter-butilo (**C2**).*

El compuesto **C1** (11,4 g, 65,8 mmol), 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (13,0 g, 59,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (23,0 ml,132 mmol) se combinaron en una mezcla de acetonitrilo (100 ml) y 2-metiltetrahidrofuran (300 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*; el residuo se mezcló con acetato de etilo, luego se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como una espuma color marrón pálido. Rendimiento: 18,1 g, cuantitativo supuesto. LCMS *m/z* 292,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), supuesta mezcla de rotámeros: δ 8.15 (v br s, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.30 y 7.31 (2 s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (br s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-1-amino (C3).

Se trató el compuesto C2 (17,4 g, 59,7 mmol) en diclorometano (120 ml) con ácido trifluoroacético (23,0 ml, 299 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio en exceso 1 N, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 9,95 g, 52,0 mmol, 87%. LCMS m/z 192,3 [M+H]+.

Etapa 4: Síntesis de N-[4-(2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]imidoformamida (C4).

Se combinaron el compuesto C3 (9,95 g, 52,0 mmol) y acetato de formamidina (previamente azeotropado con tolueno, 13,5 g, 130 mmol) en 2-butanol (160 ml) y eso se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de heptano y acetato de etilo; la filtración generó el producto como un polvo marrón pálido. Rendimiento: 8,20 g, 37,6 mmol, 72%. LCMS m/z 219.3 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6), supuesta mezcla de rotámeros y/o tautómeros; picos característicos: δ 7.99-8.07 (m, 1.6H), 7.51 y 7.52 (2 s [relación 1:1], 0.6H), 7.30 (dd, J=9.8, 9.8 Hz, 0.4H), 7.16-7.21 (m, 3.4H), 2.26 y 2.18

(2 s [relación 1.6:1], 3H).

Etapa 5: Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (C5).

El compuesto C4 (8,16 g, 37,4 mmol) se calentó en tetrahidrofurano (187 ml) a 55 °C, se trató con 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (7,36 g, 44,8 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5 horas. La reacción luego se enfrió y se agitó durante 3 días adicionales a temperatura ambiente. La eliminación del solvente al vacío produjo un sólido, que se agitó con agua (200 ml) durante 1 hora y se filtró para obtener un polvo de color marrón pálido. Esto se agitó en heptano (~35 ml) y acetato de etilo (~35 ml) durante 24 horas y se filtró para obtener el producto como un polvo blancuzco (5,08 g). El filtrado acuoso se extrajo una vez con acetato de etilo; esta capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar del heptano / acetato de etilo para obtener un producto adicional como un polvo blanco. Rendimiento total: 5,33 g, 21,8 mmol, 58%. LCMS m/z 245,0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (ddd, J=7.6, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.24 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (br dd, J=10, 8.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (C6).

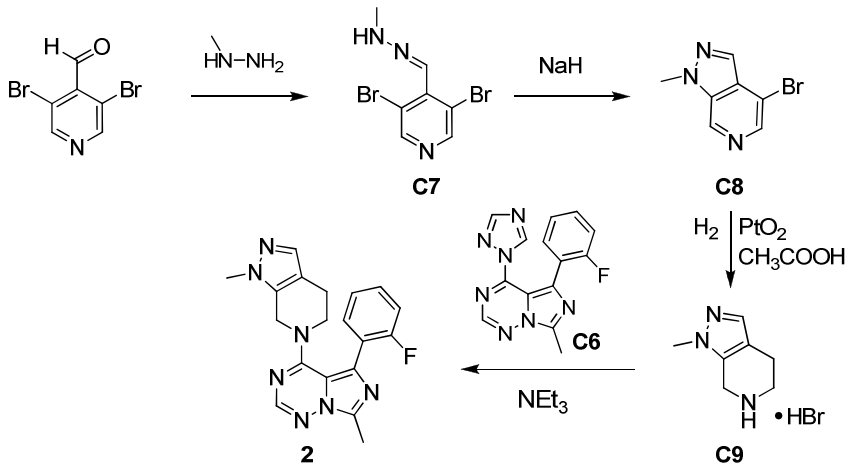
Se enfrió 1H-1,2,4-Triazol (15,1 g, 219 mmol) en acetonitrilo (220 ml) a 0 °C y se trató lentamente con oxicloruro de fósforo (5,99 ml, 65,4 mmol). Luego de 10 minutos, se agregó lentamente trietilamina (36,5 ml, 262 mmol); la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a 0 °C, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó C5 (5,33 g, 21,8 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de la concentración al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (~250 ml) y se vertió en una solución acuosa helada de fosfato de potasio en agitación (25 %, 250 ml). Luego de agitar durante 10 minutos, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (un pequeño tapón de gel de sílice utilizado; Eluyente: 2:1 heptano / acetato de etilo) produjo el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento: 6,50 g, 21,8 mmol, 100%. LCMS m/z 296.0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.26 (ddd, J=7.6, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=10.2, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis de 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1).

Una mezcla de C6 (6,40 g, 21,7 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (3,84 g, 21,9 mmol) y carbonato de cesio (7,06 g, 21,7 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (45 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se agitó con agua (45 ml) durante 18 horas. La filtración produjo el producto como un polvo blancuzco. Rendimiento: 6,68 g, 16,6 mmol, 76%. Este material se combinó con el producto de dos corridas similares (peso total: 20,37 g) y se trituró con una mezcla de heptano (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. La filtración produjo el producto como un polvo blancuzco (19,6 g). LCMS m/z 402,1 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.63 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.27 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (br ddd, J=9, 9, 1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 4H).

Ejemplo 2

*5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**2**)*



Etapa 1. Síntesis *de 3,5-dibromo-4-[(2-metilhidraziniliden)metil]piridina (**C7**).*

Se agregó metilhidrazina (1,06 ml, 19,3 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridin-4-carbaldehido (3,4 g, 13 mmol) en 2-propanol (20 ml). Luego de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 3,20 g, 10,9 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (**C8**).*

Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,524 g, 13,1 mmol) a una

solución de **C7** (3,20 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 90 horas. Se agregó hidruro de sodio adicional (1 equivalente), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua, se diluyó con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 1,51 g, 7,12 mmol, 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.19 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de bromhidrato (**C9**).*

Se agregó ácido acético (5 ml) a una solución de **C8** (226 mg, 1,07 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla se hidrogenó (30 psi de hidrógeno) en monohidrato de óxido de platino(IV) (78,4 mg, 0,320 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como una goma. Los estudios del efecto nuclear Overhauser (NOE) respaldaron la regioquímica indicada del grupo metilo. Según ^{1}H NMR, este material contenía ácido acético residual. Rendimiento corregido: 146 mg, 0,67 mmol, 63%. LCMS *m/z* 138,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H).

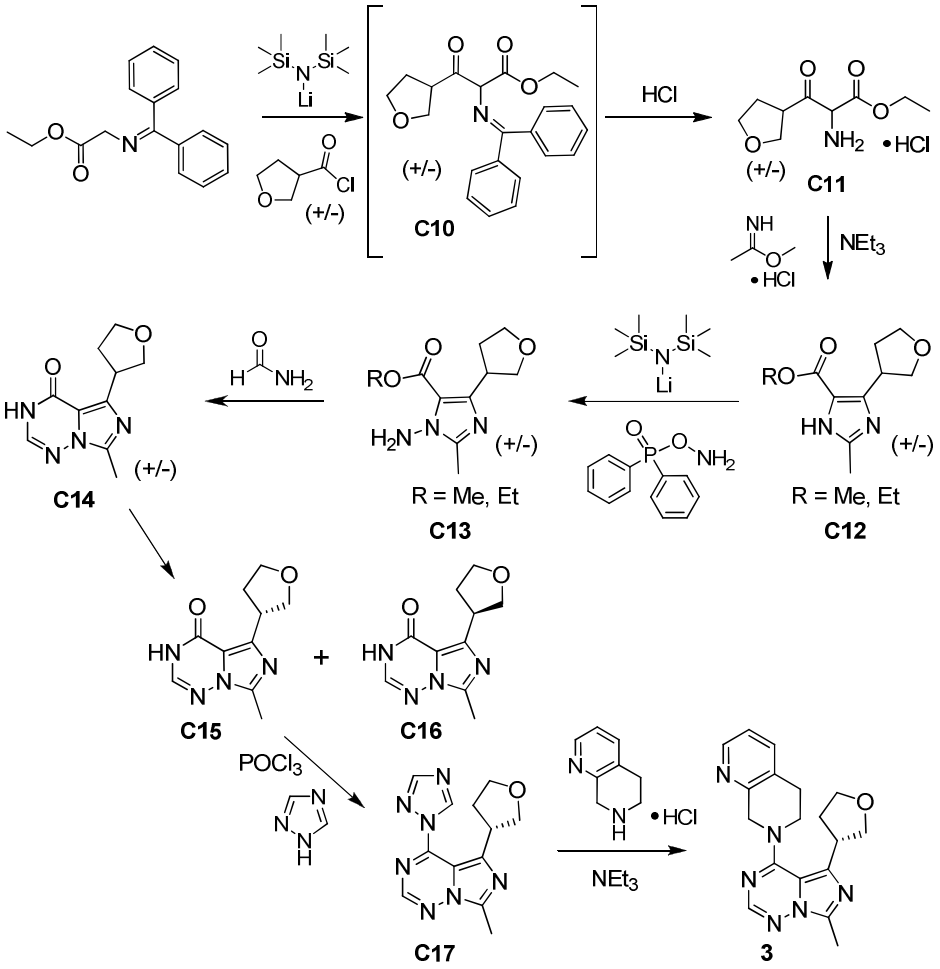
*Etapa 4. Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**2**).*

Se agregaron trietilamina (0,510 ml, 3,66 mmol) y **C9** (0,333 g, 1,58 mmol) a una solución de **C6** (0,360 g, 1,22 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo, en primer lugar, mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), luego mediante HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de hidróxido de amonio en metanol; Gradiente: 5 % a 100% de B). El producto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 202 mg, 0,556 mmol, 46%. LCMS *m/z* 364,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dddd, *J*=8.3, 7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (br ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 4.45

(br s, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H).

Ejemplo 3

*7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (**3**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoato de etilo, sal de clorhidrato(**C11**).*

Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (solución en tetrahidrofurano 1 M, 288 ml, 0,288 mol) a una solución de (2*E*)-[(difenilmetil)imino]etanoato de etilo (70 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (1 l) a –70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y la suspensión resultante se transfirió mediante una cánula a una solución de cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo (35,7 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) a –70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se agregó ácido acuoso clorhídrico (2 m, 260 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se eliminó tetrahidrofurano al vacío, y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo (4 x 200 ml). La capa acuosa se liofilizó y se obtuvo

un producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 40 g, 0,20 mol, 77%.

*Etapa 2. Síntesis de 2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilatos de metilo y etilo (**C12**).*

A una solución de etanimidoato de metilo, sal de clorhidrato (216 g, 1,97 mol) en metanol (1,5 l) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (289 ml, 2,07 mol). Una suspensión de **C11** (200 g, 0,84 mol) en metanol (2 l) se agregó en porciones, a una tasa que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de los 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo claro, que se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml); estos extractos se combinaron con los lavados de acetato de etilo y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1:2 acetato de etilo / éter de petróleo) produjo el producto como un líquido amarillo claro. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se determinó que este material era una mezcla de etiléster y metiléster. Rendimiento: 48 g, ~0,22 mol, ~26%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (q, *J*=7.0 Hz, <2H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.87 (s, <3H), 3.78-3.97 (m, 2H), 2.43 and 2.43 (2 s, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, <3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilatos de etilo y metilo (**C13**).*

A una solución agitada a –20 °C de **C12** (de la etapa anterior, 48 g, ~0,22 mol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 257 ml, 0,257 mol). Luego de 15 minutos, se agregó por goteo una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (preparado como se describe en E. W. Colvin et al., *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3835-3836; 60 g, 0.26 mol; *Precaución: el óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que mostró la capacidad de descomponerse explosivamente en condiciones ambientales. Su uso debe ser cuidadosamente monitoreado*) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantuvo por debajo de los 0 °C. Se agregó agua (1,5 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 x 500 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo claro. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se determinó que este material era una mezcla de etiléster y metiléster. Rendimiento: 40 g, ~0,17 mol, ~80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21-5.28 (br m, 2H), 4.31-4.39 (m, <2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, <3H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, <3H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**C14**).*

Una solución de **C13** (77 g, ~0,33 mol) se calentó en formamida (600 ml) a 170-180 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se eliminó el exceso de formamida a presión reducida a 110-120 °C. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a cristalizar del metanol para obtener el producto como un sólido blancuzco. Rendimiento: 18,62 g, 84,55 mmol, ~26%. LCMS *m/z* 221.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 3.99 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H).

*Etapa 5. Aislamiento de 7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**C15**).*

Se sometió **C14** racémico (13,5 g, 61,3 mmol) a cromatografía de fluido súpercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 88:12 dióxido de carbono / metanol que contenía 0,2% de isopropilamina). El enantiómero que se eluyó en segundo lugar fue el compuesto **C15**, obtenido como un sólido; la estereoquímica absoluta indicada se asignó sobre la base de una estructura de cristal de rayos X obtenida en el compuesto **3** (*véase más adelante*). Rendimiento: 6,5 g, 29,5 mmol, 48%. Tiempo de retención 10,48 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Eluyente: 88:12 dióxido de carbono / metanol que contiene 0,2% de isopropilamina; Tasa de flujo: 2,5 ml/minuto).

También se aisló el enantiómero que se eluyó en primer lugar, 7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C16**); esto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 6,5 g, 29,5 mmol, 48%. Tiempo de retención 7,86 minutos (las condiciones de HPLC analítica son idénticas a las utilizadas para **C15** anterior).

*Etapa 6. Síntesis de 7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**C17**).*

Una solución de **C15** (5,00 g, 22,7 mmol) en piridina (70 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (6,24 ml, 68,1 mmol). Luego de 15 minutos, se agregó 1*H*-1,2,4-triazol (7,84 g, 114 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de la eliminación de volátiles a presión reducida, el residuo se mezcló con diclorometano, se agitó vigorosamente y se filtró mediante una capa delgada de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío, se combinó con diclorometano y se filtró una vez más. El fitlrado resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 10% de metanol en acetato de etilo), con lo cual se obtuvo el

producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 4,86 g, 17,9 mmol, 79%. LCMS *m/z* 272,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.20 (dd, *J*=8.0, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H).

*Etapa 7. Síntesis de 7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (**3**).*

Una solución de **C17** (150 mg, 0,553 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina, sal de diclorhidrato (126 mg, 0,608 mmol), y trietilamina (0,308 ml, 2,21 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5% a 10% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 181 mg, 0,538 mmol, 97%. LCMS *m/z* 337,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.21 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H).

La recristalización de **3** de acetato de etilo / diclorometano produjo un cristal para análisis estructurales con rayos X, que estableció la estereoquímica absoluta.

Análisis de rayos X de cristal único

Se llevó a cabo la recolección de datos en un difractómetro APEX Bruker a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en 3 escaneos omega en un ángulo bajo y tres en ángulo alto; cada uno con la etapa 0,5. Asimismo, se recolectaron 2 escaneos phi para mejorar la calidad de la corrección de absorción.

La estructura se solucionó mediante métodos directos con el suite de software SHELX en el grupo de espacio P2(1). A continuación, la estructura se refinó mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos que no son de hidrógeno se encontraron y se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se permitió su unión a los átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta mediante los métodos de probabilidad (Hooft 2008) se llevó a cabo usando PLATON (Spek 2010). Los resultados indican que la

estructura absoluta fue correctamente asignada. El método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es del 100,0%. El parámetro Hooft está informado como 0,04 con un Esd de 0,13 dentro del rango para la configuración absoluta asumiendo una muestra de enantiopuro.

El índice R final fue de 3,8%. Una Fourier final de diferencia no reveló densidad de electrones ausentes o mal ubicados.

La recolección de datos de cristal pertinente y el refinamiento se sintetizan en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de unión, los ángulos de unión, los ángulos de torsión y los parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas 2 – 5.

Software y referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* (2003) 36:7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* (2006) 39:453-457.

R. W. Hooft et al., *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Tabla 1. Datos de los cristales y refinamiento de estructura para **3**.

Fórmula empírica	$C_{18}H_{20}N_6O$	
Peso de la fórmula	336,40	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo de espacio	P2(1)	
Dimensiones de unidad celular	a = 13,2475(12) Å	α= 90°
	b = 9,0155(9) Å	β = 101,312(4)°
	c = 14,0721(13) Å	γ =90°
Volumen	1648,0(3) $Å^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,356 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	0,722 mm^{-1}	
F(000)	712	
Tamaño del cristal	0,17 x 0,22 x 0,43 mm^3	
Rango zeta para recolección de datos	6,03 a 67,42°	

Rangos de índice	-14<=h<=15, -10<=k<=10, -15<=l<=16
Reflexiones recolectadas	10353
Reflexiones independientes	4962 [R(int) = 0,0220]
Estado completo de zeta = 67,42°	96,3%
Corrección de absorción	Empírico
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos matriz completa en F^2
Datos / limitaciones / parámetros	4962 / 1 / 464
Bondad de ajuste en F^2	1,033
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0351, wR2 = 0,0948
Índice R (todos los datos)	R1 = 0,0372, wR2 = 0,0971
Parámetro de estructura absoluta	0,0(3)
Coeficiente de extinción	0,0009(2)
Mayor diferencia entre el pico y el orificio	0,176 y -0,162 e.$Å^{-3}$

Tabla 2. Coordinadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x 10^3) para **3**. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij}.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5261(2)	353(2)	3667(1)	41(1)
C(2)	5729(2)	-451(3)	4472(2)	49(1)
C(3)	6618(2)	-1231(3)	4444(2)	55(1)
C(4)	7015(2)	-1188(3)	3622(2)	54(1)
C(5)	5717(1)	307(2)	2860(1)	37(1)
C(6)	5262(2)	1085(3)	1924(1)	42(1)
C(7)	4112(2)	2338(3)	2808(2)	51(1)
C(8)	4296(2)	1258(3)	3656(2)	52(1)
C(9)	3387(2)	871(2)	1385(1)	40(1)
C(10)	1740(2)	8(3)	1279(2)	60(1)
C(11)	3412(1)	164(2)	472(1)	38(1)
C(12)	4005(2)	42(2)	-240(1)	37(1)
C(13)	2665(2)	-1378(3)	-703(2)	45(1)
C(14)	1912(2)	-2431(3)	-1250(2)	63(1)
C(15)	4971(2)	822(2)	-377(1)	39(1)
C(16)	5921(2)	-174(3)	-267(2)	51(1)
C(17)	6014(2)	1327(3)	-1550(2)	64(1)
C(18)	4921(2)	1427(3)	-1408(2)	57(1)

C(19)	-52(2)	6472(2)	1442(1)	41(1)
C(20)	-567(2)	7245(3)	633(2)	52(1)
C(21)	-1525(2)	7826(3)	635(2)	56(1)
C(22)	-1953(2)	7629(3)	1445(2)	53(1)
C(23)	-539(1)	6366(2)	2225(1)	37(1)
C(24)	-42(2)	5641(2)	3168(1)	42(1)
C(25)	1232(2)	4664(3)	2299(2)	49(1)
C(26)	986(2)	5771(3)	1477(2)	55(1)
C(27)	1803(1)	6096(2)	3768(1)	39(1)
C(28)	3399(2)	7187(3)	3958(2)	59(1)
C(29)	1699(1)	6735(2)	4685(1)	36(1)
C(30)	1075(1)	6725(2)	5373(1)	36(1)
C(31)	2301(2)	8307(2)	5895(1)	41(1)
C(32)	2979(2)	9417(3)	6486(2)	55(1)
C(33)	179(2)	5781(2)	5496(1)	38(1)
C(34)	306(2)	5080(3)	6506(2)	56(1)
C(35)	-1325(2)	5949(4)	6207(2)	70(1)
C(36)	-845(2)	6623(3)	5436(2)	51(1)
N(1)	6587(1)	-439(2)	2825(1)	47(1)
N(2)	4210(1)	1592(2)	1906(1)	43(1)
N(3)	2530(1)	846(3)	1743(1)	54(1)
N(4)	1681(1)	-853(2)	525(1)	54(1)
N(5)	2551(1)	-734(2)	132(1)	42(1)
N(6)	3541(1)	-927(2)	-937(1)	44(1)
N(7)	-1473(1)	6920(2)	2235(1)	46(1)
N(8)	1045(1)	5317(2)	3205(1)	41(1)
N(9)	2681(1)	6254(3)	3460(1)	53(1)
N(10)	3371(1)	8000(2)	4710(1)	52(1)
N(11)	2491(1)	7740(2)	5068(1)	41(1)
N(12)	1454(1)	7716(2)	6095(1)	41(1)
O(1)	6584(1)	486(3)	-798(2)	86(1)
O(2A)	-724(3)	4702(4)	6600(2)	69(1)
O(2B)	-388(4)	5834(8)	7009(3)	72(2)

Tabla 3. Longitudes de unión [Å] y ángulos [°] para **3**.

C(1)-C(2)	1.384(3)
C(1)-C(5)	1.388(3)
C(1)-C(8)	1.515(3)
C(2)-C(3)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.361(3)
C(4)-N(1)	1.337(3)
C(5)-N(1)	1.343(3)
C(5)-C(6)	1.510(3)
C(6)-N(2)	1.462(3)

C(7)-N(2)	1.464(3)
C(7)-C(8)	1.522(3)
C(9)-N(3)	1.330(3)
C(9)-N(2)	1.354(3)
C(9)-C(11)	1.441(3)
C(10)-N(4)	1.304(3)
C(10)-N(3)	1.350(3)
C(11)-C(12)	1.393(3)
C(11)-N(5)	1.404(3)
C(12)-N(6)	1.366(3)
C(12)-C(15)	1.505(3)
C(13)-N(6)	1.331(3)
C(13)-N(5)	1.346(3)
C(13)-C(14)	1.478(3)
C(15)-C(16)	1.529(3)
C(15)-C(18)	1.539(3)
C(16)-O(1)	1.393(3)
C(17)-O(1)	1.396(3)
C(17)-C(18)	1.503(3)
C(19)-C(23)	1.386(3)
C(19)-C(20)	1.394(3)
C(19)-C(26)	1.505(3)
C(20)-C(21)	1.373(3)
C(21)-C(22)	1.381(3)
C(22)-N(7)	1.331(3)
C(23)-N(7)	1.336(3)
C(23)-C(24)	1.509(3)
C(24)-N(8)	1.460(2)
C(25)-N(8)	1.468(3)
C(25)-C(26)	1.514(3)
C(27)-N(9)	1.327(2)
C(27)-N(8)	1.348(3)
C(27)-C(29)	1.444(3)
C(28)-N(10)	1.294(3)
C(28)-N(9)	1.357(3)
C(29)-C(30)	1.391(3)
C(29)-N(11)	1.410(2)
C(30)-N(12)	1.372(2)
C(30)-C(33)	1.498(3)
C(31)-N(12)	1.322(3)
C(31)-N(11)	1.339(3)
C(31)-C(32)	1.486(3)
C(33)-C(34)	1.534(3)
C(33)-C(36)	1.543(3)
C(34)-O(2B)	1.437(5)
C(34)-O(2A)	1.438(4)

C(35)-O(2A)	1.424(5)
C(35)-C(36)	1.491(3)
C(35)-O(2B)	1.508(5)
N(4)-N(5)	1.377(2)
N(10)-N(11)	1.378(2)
C(2)-C(1)-C(5)	117.20(19)
C(2)-C(1)-C(8)	122.17(19)
C(5)-C(1)-C(8)	120.63(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119.4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.0(2)
N(1)-C(4)-C(3)	123.8(2)
N(1)-C(5)-C(1)	123.98(18)
N(1)-C(5)-C(6)	113.55(17)
C(1)-C(5)-C(6)	122.46(17)
N(2)-C(6)-C(5)	112.12(16)
N(2)-C(7)-C(8)	110.98(18)
C(1)-C(8)-C(7)	110.95(18)
N(3)-C(9)-N(2)	117.37(19)
N(3)-C(9)-C(11)	120.04(19)
N(2)-C(9)-C(11)	122.59(18)
N(4)-C(10)-N(3)	130.0(2)
C(12)-C(11)-N(5)	104.17(17)
C(12)-C(11)-C(9)	142.27(19)
N(5)-C(11)-C(9)	113.56(17)
N(6)-C(12)-C(11)	109.21(17)
N(6)-C(12)-C(15)	118.72(17)
C(11)-C(12)-C(15)	131.96(18)
N(6)-C(13)-N(5)	109.69(18)
N(6)-C(13)-C(14)	126.8(2)
N(5)-C(13)-C(14)	123.5(2)
C(12)-C(15)-C(16)	114.60(18)
C(12)-C(15)-C(18)	113.99(16)
C(16)-C(15)-C(18)	100.71(17)
O(1)-C(16)-C(15)	106.7(2)
O(1)-C(17)-C(18)	108.87(19)
C(17)-C(18)-C(15)	103.91(19)
C(23)-C(19)-C(20)	116.99(19)
C(23)-C(19)-C(26)	120.70(18)
C(20)-C(19)-C(26)	122.31(19)
C(21)-C(20)-C(19)	119.6(2)
C(20)-C(21)-C(22)	118.8(2)
N(7)-C(22)-C(21)	123.0(2)
N(7)-C(23)-C(19)	123.97(18)
N(7)-C(23)-C(24)	113.55(17)
C(19)-C(23)-C(24)	122.47(18)
N(8)-C(24)-C(23)	112.09(16)

N(8)-C(25)-C(26)	110.56(18)
C(19)-C(26)-C(25)	111.09(18)
N(9)-C(27)-N(8)	117.60(18)
N(9)-C(27)-C(29)	119.50(18)
N(8)-C(27)-C(29)	122.90(18)
N(10)-C(28)-N(9)	130.1(2)
C(30)-C(29)-N(11)	103.72(16)
C(30)-C(29)-C(27)	142.48(19)
N(11)-C(29)-C(27)	113.80(17)
N(12)-C(30)-C(29)	109.31(17)
N(12)-C(30)-C(33)	117.86(17)
C(29)-C(30)-C(33)	132.57(18)
N(12)-C(31)-N(11)	110.11(18)
N(12)-C(31)-C(32)	126.65(19)
N(11)-C(31)-C(32)	123.2(2)
C(30)-C(33)-C(34)	113.28(16)
C(30)-C(33)-C(36)	114.98(17)
C(34)-C(33)-C(36)	100.93(17)
O(2B)-C(34)-O(2A)	49.9(3)
O(2B)-C(34)-C(33)	107.3(3)
O(2A)-C(34)-C(33)	104.4(2)
O(2A)-C(35)-C(36)	108.6(2)
O(2A)-C(35)-O(2B)	48.7(3)
C(36)-C(35)-O(2B)	99.7(2)
C(35)-C(36)-C(33)	104.7(2)
C(4)-N(1)-C(5)	116.62(19)
C(9)-N(2)-C(6)	121.49(17)
C(9)-N(2)-C(7)	119.42(18)
C(6)-N(2)-C(7)	112.00(16)
C(9)-N(3)-C(10)	117.75(19)
C(10)-N(4)-N(5)	111.04(19)
C(13)-N(5)-N(4)	124.30(18)
C(13)-N(5)-C(11)	108.87(17)
N(4)-N(5)-C(11)	126.60(18)
C(13)-N(6)-C(12)	107.99(17)
C(22)-N(7)-C(23)	117.62(18)
C(27)-N(8)-C(24)	122.15(17)
C(27)-N(8)-C(25)	119.13(18)
C(24)-N(8)-C(25)	112.45(15)
C(27)-N(9)-C(28)	117.94(19)
C(28)-N(10)-N(11)	111.33(18)
C(31)-N(11)-N(10)	124.67(17)
C(31)-N(11)-C(29)	108.94(17)
N(10)-N(11)-C(29)	126.11(17)
C(31)-N(12)-C(30)	107.85(17)
C(16)-O(1)-C(17)	109.56(19)

C(35)-O(2A)-C(34)	104.2(2)
C(34)-O(2B)-C(35)	100.1(3)

Transformaciones de simetría que se usan para generar átomos equivalentes.

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($Å^2$ x 10^3) para **3**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma de: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	47(1)	41(1)	-6(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	60(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-4(1)
C(3)	46(1)	63(2)	55(1)	16(1)	7(1)	2(1)
C(4)	42(1)	59(1)	61(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(5)	36(1)	39(1)	37(1)	-5(1)	11(1)	-4(1)
C(6)	40(1)	49(1)	39(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(7)	53(1)	48(1)	54(1)	-11(1)	14(1)	10(1)
C(8)	53(1)	63(1)	44(1)	-7(1)	19(1)	10(1)
C(9)	41(1)	43(1)	40(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(10)	43(1)	82(2)	61(1)	-1(1)	26(1)	-5(1)
C(11)	34(1)	41(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	39(1)	36(1)	5(1)	9(1)	4(1)
C(13)	46(1)	47(1)	42(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	57(2)	72(2)	60(1)	-6(1)	6(1)	-15(1)
C(15)	41(1)	41(1)	36(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	43(1)	53(1)	62(1)	2(1)	21(1)	2(1)
C(17)	78(2)	65(2)	60(1)	-2(1)	38(1)	-15(1)
C(18)	59(1)	73(2)	41(1)	12(1)	14(1)	-9(1)
C(19)	41(1)	44(1)	39(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(20)	52(1)	66(2)	39(1)	6(1)	13(1)	-1(1)
C(21)	50(1)	69(2)	47(1)	10(1)	5(1)	3(1)
C(22)	40(1)	66(1)	53(1)	3(1)	8(1)	8(1)
C(23)	36(1)	37(1)	37(1)	-5(1)	9(1)	-3(1)
C(24)	39(1)	48(1)	41(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(25)	50(1)	50(1)	49(1)	-9(1)	11(1)	14(1)
C(26)	54(1)	73(2)	41(1)	-4(1)	20(1)	13(1)
C(27)	37(1)	43(1)	38(1)	3(1)	11(1)	5(1)
C(28)	41(1)	81(2)	60(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
C(29)	35(1)	38(1)	37(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(30)	36(1)	36(1)	36(1)	4(1)	9(1)	6(1)
C(31)	39(1)	45(1)	39(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(32)	50(1)	60(2)	53(1)	-9(1)	7(1)	-9(1)
C(33)	41(1)	39(1)	38(1)	1(1)	14(1)	0(1)
C(34)	60(1)	61(2)	50(1)	15(1)	20(1)	1(1)
C(35)	60(2)	82(2)	77(2)	-1(2)	38(1)	3(1)
C(36)	41(1)	52(1)	62(1)	6(1)	17(1)	-1(1)
N(1)	39(1)	56(1)	47(1)	-2(1)	12(1)	5(1)
N(2)	43(1)	43(1)	43(1)	-1(1)	12(1)	5(1)
N(3)	44(1)	70(1)	53(1)	-6(1)	21(1)	-1(1)

N(4)	42(1)	70(1)	55(1)	2(1)	20(1)	-9(1)
N(5)	35(1)	49(1)	44(1)	5(1)	11(1)	-2(1)
N(6)	41(1)	49(1)	41(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
N(7)	34(1)	61(1)	44(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
N(8)	41(1)	42(1)	39(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
N(9)	42(1)	74(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-7(1)
N(10)	40(1)	69(1)	51(1)	-1(1)	17(1)	-10(1)
N(11)	37(1)	46(1)	41(1)	2(1)	10(1)	-2(1)
N(12)	40(1)	44(1)	39(1)	-3(1)	10(1)	3(1)
O(1)	53(1)	127(2)	88(1)	28(1)	38(1)	11(1)
O(2A)	77(2)	70(2)	67(2)	16(2)	36(2)	-12(2)
O(2B)	62(3)	115(5)	44(2)	9(3)	24(2)	3(3)

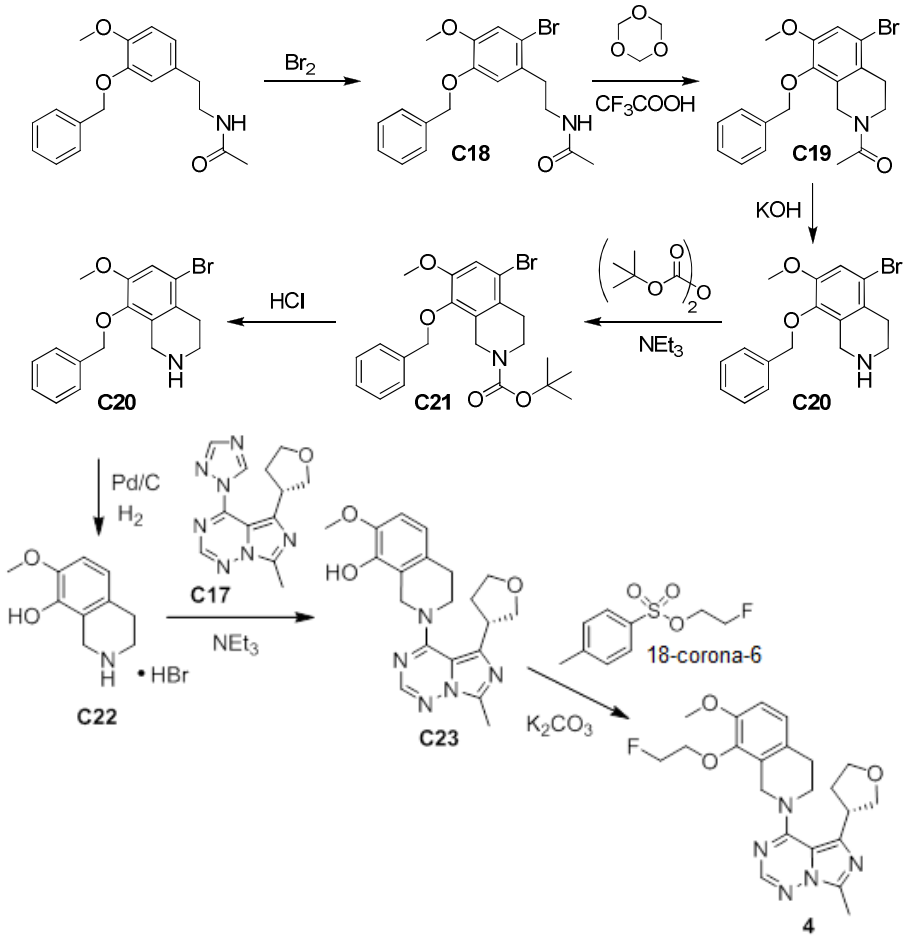
Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5447	-464	5027	59
H(3)	6942	-1778	4978	66
H(4)	7619	-1710	3615	65
H(6A)	5688	1931	1840	50
H(6B)	5262	412	1386	50
H(7A)	3428	2761	2738	61
H(7B)	4608	3141	2936	61
H(8A)	4362	1806	4258	63
H(8B)	3709	598	3606	63
H(10)	1146	51	1538	72
H(14A)	2089	-2632	-1867	95
H(14B)	1235	-2006	-1347	95
H(14C)	1924	-3338	-890	95
H(15)	5114	1643	87	46
H(16A)	6252	-254	410	61
H(16B)	5729	-1160	-513	61
H(17A)	6033	863	-2168	77
H(17B)	6307	2313	-1550	77
H(18A)	4467	829	-1882	68
H(18B)	4681	2446	-1458	68
H(20)	-264	7367	96	62
H(21)	-1878	8344	100	67
H(22)	-2607	8009	1438	64
H(24A)	-106	6291	3701	50
H(24B)	-401	4725	3246	50
H(25A)	806	3788	2142	59
H(25B)	1947	4364	2381	59

H(26A)	1510	6537	1563	65
H(26B)	993	5273	867	65
H(28)	4005	7253	3721	70
H(32A)	2570	10063	6800	82
H(32B)	3327	9991	6074	82
H(32C)	3477	8916	6966	82
H(33)	83	4993	5007	46
H(34A)	737	4202	6553	67
H(34B)	612	5779	7004	67
H(35A)	-1350	6671	6713	84
H(35B)	-2023	5638	5937	84
H(36A)	-723	7674	5554	61
H(36B)	-1285	6496	4803	61

Ejemplo 4

*8-(2-Fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4**)*



Etapa 1. Síntesis de N*-{2-[5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxifenil]etil}acetamida (**C18**).*

Se agregó por goteo una solución de bromuro (16 ml, 0,31 mol) en cloroformo (100 ml) a una solución de *N*-{2-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]etil}acetamida (véase M. P. Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 5-9) (80 g, 0,27 mol) en cloroformo (1 l) a 10-15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 12 °C durante 10 minutos, luego se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio enfriada (2 x 500 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, (400 ml), se secó y se concentró al vacío. La cristalización del residuo del acetato de etilo produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 90 g, 0,24 mol, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.37 (br dd, *J*=7.5, 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 2.89 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 1-[8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]etanona (**C19**).*

Esta reacción se llevó a cabo en 32 oportunidades. Una mezcla de **C18** (2,0 g, 5,3 mmol) y 1,3,5-trioxano (2,38 g, 26,4 mmol) en cloroformo (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio enfriada (500 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 ml), se secaron y se concentraron *al vacío*; la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: de 20% a 33% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se supuso que este compuesto existía como una mezcla de dos rotámeros. Rendimiento de lotes combinados: 28 g, 72 mmol, 42%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.42 y 7.44-7.49 (m, 5H), 7.07 y 7.11 (2 s, total 1H), 5.04 y 5.08 (2 s, total 2H), 4.30 y 4.66 (2 s, total 2H), 3.88 y 3.92 (2 s, total 3H), 3.57-3.63 y 3.67-3.73 (2 m, total 2H), 2.69-2.75 y 2.79-2.84 (2 m, total 2H), 1.95 y 2.17 (2 s, total 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**C20**).*

A una solución de **C19** (23 g, 59 mmol) en etanol (100 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (4 M, 90 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100-110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para eliminar etanol, y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 17,3 g, 49,7 mmol, 84%. Se llevó a cabo una purificación adicional

mediante la introducción de un grupo de *ter*-butoxicarbonilo para facilitar la cromatografía (véanse las dos etapas siguientes).

*Etapa 4. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C21**).*

A una solución de **C20** (15 g, 43 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (23 g, 105 mmol) en diclorometano (150 ml) se agregó trietilamina (19 ml, 140 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los solventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto (25 g) como un sólido incoloro. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa 5. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**C20**).*

A una solución de **C21** (de la etapa anterior, 25 g, ≤43 mmol) en metanol (200 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se ajustó a pH 8-9 con una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 300 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío, con lo que se obtuvo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10,3 g, 29,6 mmol, 69% en 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H).

*Etapa 6. Síntesis de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol, sal de bromhidrato (**C22**).*

A una solución de **C20** (9,3 g, 27 mmol) en metanol (300 ml) se agregó 10% de paladio sobre carbón (2 g), y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas a 40 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7,0 g, 27 mmol, 100%. LCMS *m/z* 180,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H).

*Etapa 7. Síntesis de 7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (**C23**).*

Una solución de **C17** (2,00 g, 7,37 mmol), **C22** (1,75 g, 8,12 mmol) y trietilamina (3,08 ml, 22,1 mmol) se calentó en diclorometano (20 ml) a 40 °C durante 18 horas, luego se diluyó con diclorometano adicional y se lavó secuencialmente con agua y

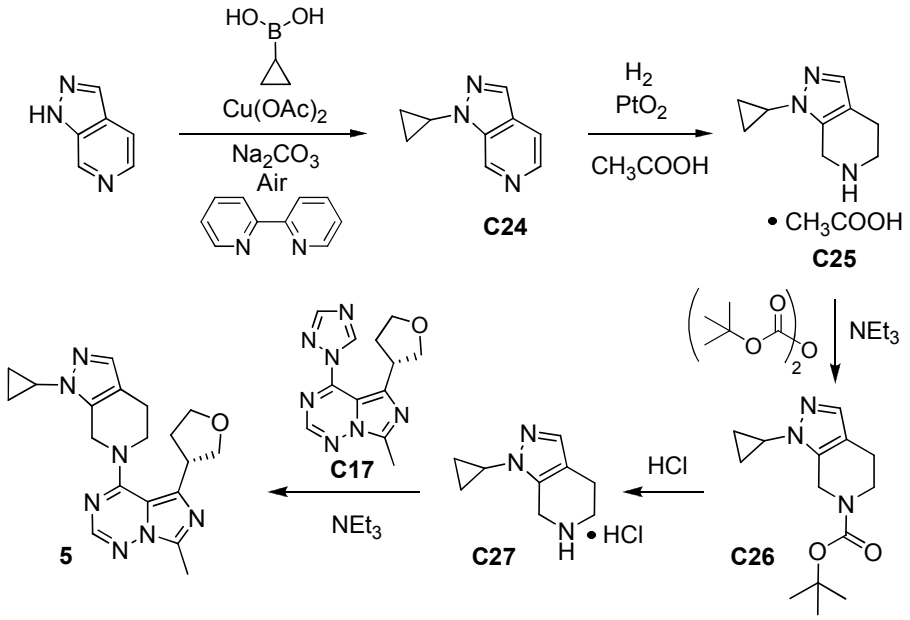
solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con etanol frío produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,44 g, 6,40 mmol, 87%. LCMS *m/z* 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.72 (AB cuarteto, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=34.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.90 (cuarteto AB, J_{AB}=16.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=11.3 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J*=8.4, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37-2.55 (m, 2H).

*Etapa 8. Síntesis de 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4**).*

Se agregaron 2-fluoroetil 4-metilbencensulfonato (126 mg, 0,577 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6, 97%, 28,6 mg, 0,105 mmol) a la mezcla de **C23** (200 mg, 0,524 mmol) y carbonato de potasio (99%, 146 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, y luego a 75 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 5% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto. Esto se combinó con el material de una ejecución de reacción idéntica en el doble de escala (400 mg de C23); la trituración del etanol frío produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 553 mg, 1,29 mmol, 82%. LCMS *m/z* 428,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 6.85 (cuarteto AB, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.9 Hz, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.55-4.76 (m, J_{HF}=47.7 Hz, 2H), 4.26-4.44 (m, J_{HF}=30 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H).

Ejemplo 5

*4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**5**)*



*Etapa 1. Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (**C24**).*

Se agregaron acetato de cobre (II) (3,02 g, 15,1 mmol), 2,2'-bipiridina (2,36 g, 15,1 mmol) y carbonato de sodio (3,20 g, 30,2 mmol) a una solución de 1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (1,80 g,15,1 mmol) y ácido ciclopropilborónico (2,60 g, 30,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas mientras se encontraba abierta a la atmósfera. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,20 g, 7,54 mmol, 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (dd, *J*=1, 1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=5.7, 1.3 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H).

*Etapa 2. Síntesis de 1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de acetato (**C25**).*

Se agregó óxido de platino (IV) (100 mg, 0,44 mmol) a una solución de **C24** (1,20 g, 7,54 mmol) en ácido acético (10 ml), y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 3 horas a 40 psi. La mezcla se filtró luego con tierra diatomácea; después de lavar la almohadilla de filtro con metanol, los filtrados combinados se concentraron al vacío, se absorbieron en metanol y se filtraron una vez más a través de tierra diatomácea. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 164,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina -6-carboxilato de ter-butilo (**C26**).*

Se agregaron trietilamina (4,21 ml, 30,2 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (3,30 g, 15,1 mmol) a una solución de **C25** (de la etapa anterior, ≤7,54 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano y agua; la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono / metanol) produjo el producto como un aceite. Rendimiento: 910 mg, 3,44 mmol, 46% en 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.03-1.08 (m, 4H).

*Etapa 4. Síntesis de 1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C27**).*

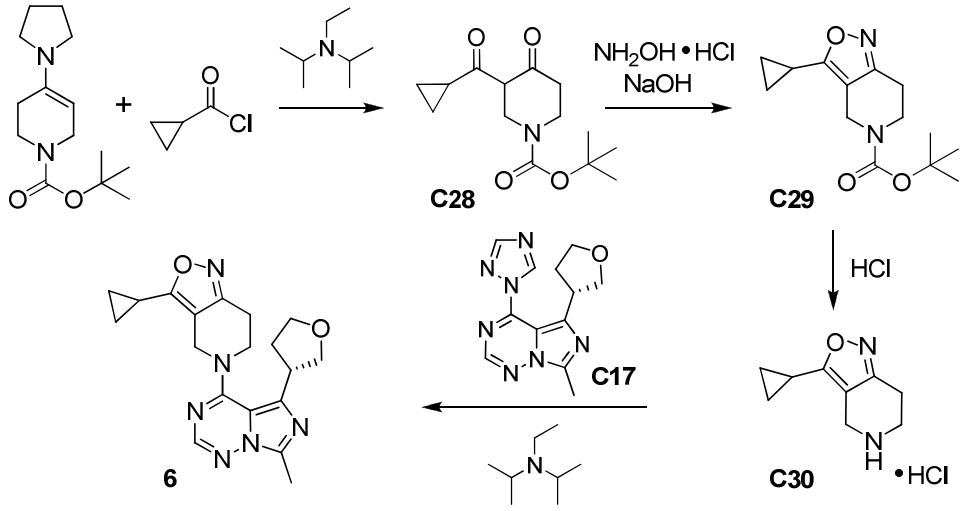
El compuesto **C26** (910 mg, 3,44 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (1:1, 5 ml) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 700 mg, cuantitativo. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 4H).

*Etapa 5. Síntesis de 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**5**).*

Se agregaron trietilamina (387 µL, 2,78 mmol) y **C27** (345 mg, 1,72 mmol) a una solución de **C17** (466 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas, luego se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío; la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como una espuma amarilla. Rendimiento: 625 mg, 1,71 mmol, 99%. LCMS *m/z* 366,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.86-4.96 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 4H).

Ejemplo 6

*4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**6**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(ciclopropilcarbonil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C28**).*

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4,14 ml, 23,8 mmol) a una solución de 4-pirrolidin-1-il-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (5,00 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (2,18 ml, 23,8 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas; se agregó agua (10 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarla, la reacción se diluyó con agua adicional (10 ml) y se extrajo con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua, con 5% de solución acuosa de ácido cítrico y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 4,23 g, 15,8 mmol, 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.59 (br dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 2.43 (br dd, *J*=5.7, 5.9 Hz, 2H), 1.74-1.85 (br m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.17-1.22 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-ciclopropil-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-*c*]piridina -5(4*H*)-carboxilato de ter-butilo* (***C29***).

Se agregó hidróxido de sodio (590 mg, 14,8 mmol) a una solución de **C28** (3,95 g, 14,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (98%, 1,05 g, 14,8 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarla, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dietiléter, se lavó

consecutivamente con agua, 5% de solución acuosa de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto. Rendimiento: 3,90 g, 14,8 mmol, cuantitativo. LCMS *m/z* 265,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (br s, 2H), 3.61-3.70 (br m, 2H), 2.78 (br dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.01-1.08 (m, 4H).

*Etapa 3. Síntesis de 3-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C30**).*

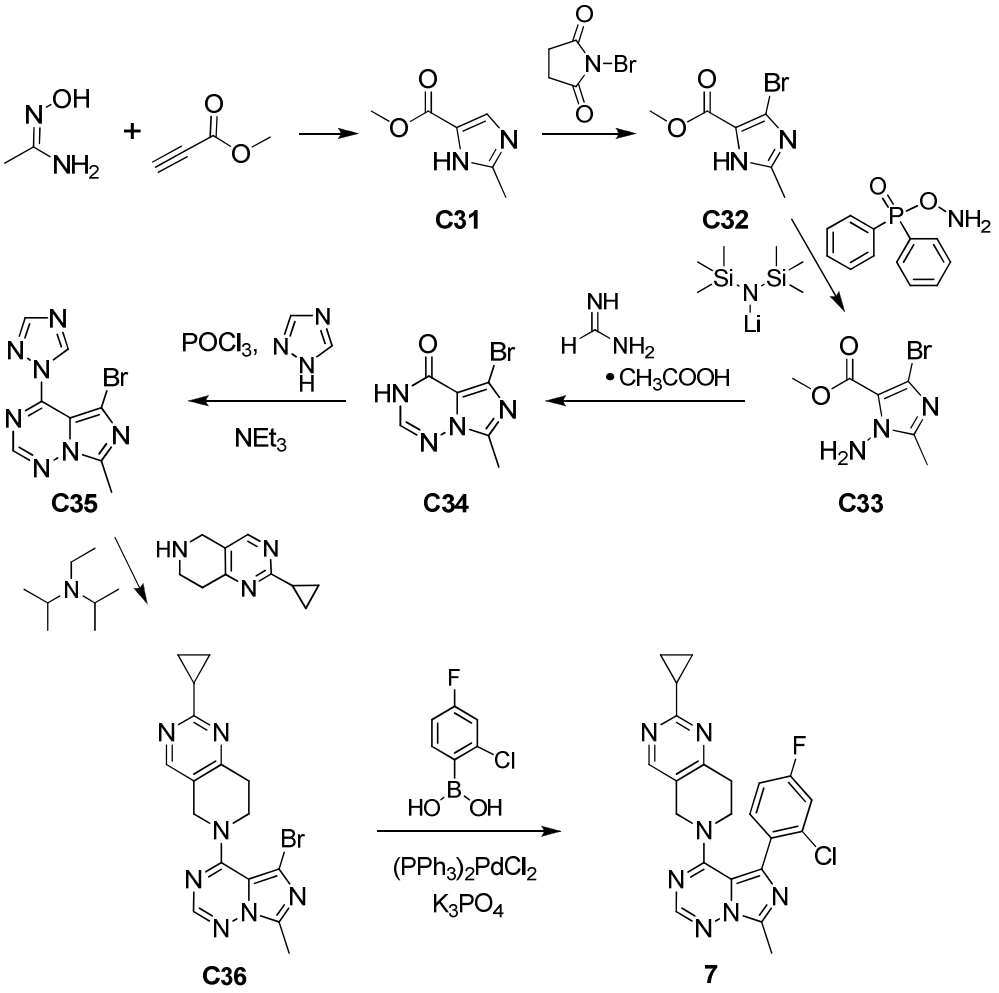
Se trató una solución de **C29** (3,90 g, 14,8 mmol) en 2-propanol (74 ml) con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 18,4 ml, 73,6 mmol). Luego de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trituró con dietiléter para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 2,55 g, 12,7 mmol, 86%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.31 (br s, 2H), 3.53 (dd, *J*=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J*=6.4, 6.3 Hz, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 2H).

*Etapa 4. Síntesis de 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**6**).*

Se agregó un compuesto de **C17** (4,89 g, 18,0 mmol) a una mezcla de **C30** (4,34 g, 21,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,71 ml, 54,1 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se efectuó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice [Gradiente: 0% a 20% metanol en (0,1% trietilamina en etanol)] seguida de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono / metanol). El producto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 3,49 g, 9,52 mmol, 53%. LCMS *m/z* 367,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 4.76 (cuarteto AB, J_{AB}=15.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=8.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.98-1.05 (m, 2H).

Ejemplo 7

*6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (**7**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C31**).*

Una solución de *N'*-hidroxietanimidamida (65 g, 880 mmol) en metanol anhidro (2 l) se trató con propiolato de metilo (100 g, 1,19 mol), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con difeniléter (1 l) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución caliente se filtró, y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (2 l). El sólido resultante se lavó con dietiléter (1 l), para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 60 g, 430 mmol, 49%.

*Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C32**).*

Se agregó *N*-bromosuccinimida (92 g, 520 mmol) a una solución fría de **C31** (60 g, 430 mmol) en *N,N*-dimetilformamida . La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío, se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con 1:1 diclorometano / dietiléter (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron, luego se concentraron a

presión reducida; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Eluyente: 0% a 50% de acetato en diclorometano) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 45 g, 200 mmol, 47%. LCMS *m/z* 219,0, 221,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-4-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C33**).*

Una solución de **C32** (37,6 g, 172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 l) se convirtió en el producto usando el procedimiento general descrito para la síntesis de **C13** en el Ejemplo 3. En este caso, la mezcla final de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un sólido marrón (68,5 g); este material se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 234,0 y 236.1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 5-bromo-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C34**).*

Se agregó acetato de formamidina (178,7 g, 1,716 mol) a una solución de **C33** (68,5 g, $\leq$172 mmol) en etanol (1,2 l), y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en agua. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 9,5 g, 41 mmol, 24% de **C32**. LCMS *m/z* 228,9, 231,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-bromo-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C35**).*

Se preparó el compuesto de **C35** de **C34** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo como un sólido amarillo brillante. Rendimiento: 1,85 g, 6,63 mmol, 43%.

*Etapa 6. Síntesis de 6-(5-bromo-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (**C36**).*

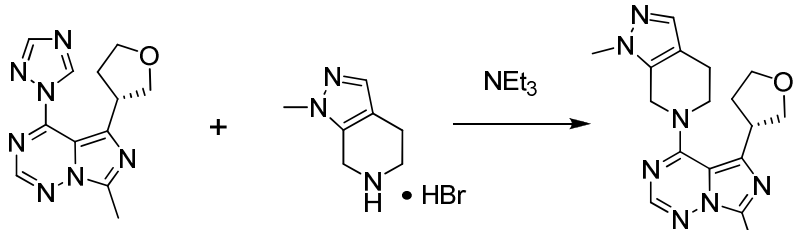
Se disolvieron los compuestos **C35** (335 mg, 1,20 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (266 mg, 1.26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 319 mg, 2,39 mmol) en acetonitrilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, luego se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en dietiléter, y el sólido resultante se recolectó para obtener el producto. Rendimiento: 445 mg, 1,15 mmol, 96%. LCMS *m/z* 386,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.15 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.23 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.11-1.15 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H).

*Etapa 7. Síntesis de 6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (**7**).*

El compuesto **C36** (45 mg, 0,12 mmol), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (50 mg, 0,29 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 10 µmol) y fosfato de potasio (95%, 68,5 mg, 0,31 mmol) se combinaron y desgasificaron. Se agregaron 1,2-dimetoxietano (0,3 ml) y agua (0,3 ml), y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se secó en sulfato de magnesio, luego se filtró mediante un filtro de jeringa. Se llevó a cabo la purificación mediante HPLC de fase inversa (Fase móvil A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20% a 80% B) para obtener el producto como un vidrio. Rendimiento: 13,3 mg, 30,5 µmol, 25%. LCMS *m/z* 436,6, 438,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.99 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*=8.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.34-4.55 (m, 2H), 3.85 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.80 (br m, 2H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 4H).

Ejemplo 8

*7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazol[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**8**)*



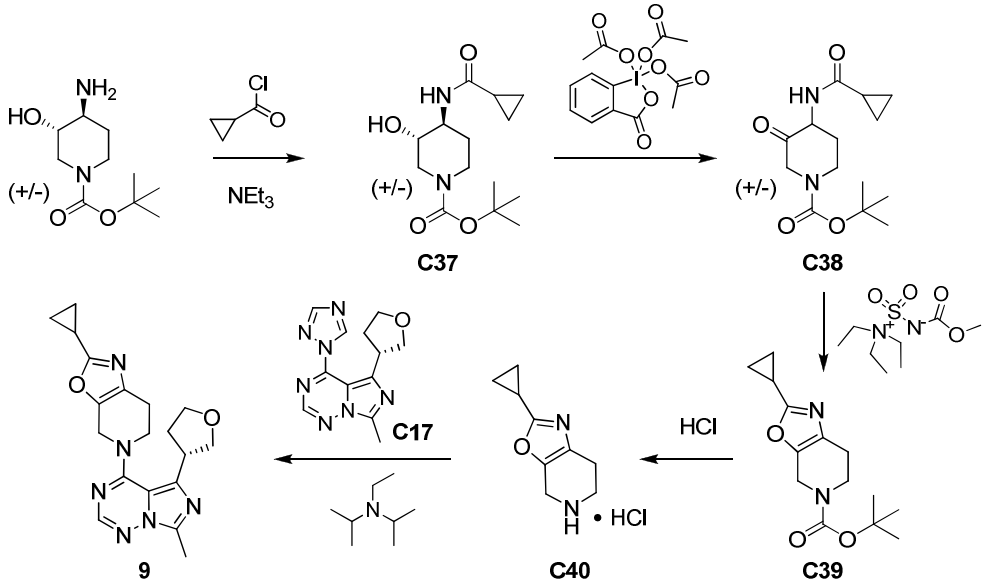
C17 **C9** **8**

Se agregó trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) a una mezcla de C17 (2,0 g, 7,4 mmol) y C9 (1,78 g, 8,16 mmol) en diclorometano (14 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 10 ml), se diluyó con acetato de propan-2-ilo (15 ml), y se concentró al vacío. El residuo (2.33 g) se cristalizó de acetato de propan-2-ilo (10 ml) para obtener el producto como sólido beige. Rendimiento: 1,03 g, 3,03 mmol, 41%. Se llevó a cabo una segunda cristalización: disolución en acetato de propan-2-ilo caliente (4 volúmenes), luego enfriamiento a temperatura ambiente y tratamiento de la mezcla heterogénea con heptano (4 volúmenes), seguida de calentamiento a reflujo. Luego de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, el producto, un sólido beige, se recolectó mediante filtración y se enjuagó con una mezcla 1:2 de acetato de propan-2-ilo y heptano. LCMS *m/z* 340,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.74-4.84 (s, 2H), 4.09 (dd, *J*=7.8, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J*=8.0, 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67-3.91 (m, 5H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.34 (m, 2H).

Ejemplo 9

*4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**9**)*



*Etapa 1. Síntesis de trans-4-[(ciclopropilcarbonil)amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C37**).*

Se agregaron trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (3,18 ml, 35,0 mmol) a una solución a 0 °C de *trans*-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7,52 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Luego de la concentración al vacío, el producto crudo se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se eliminó mediante filtración, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% metanol en acetato de etilo) para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 1,30 g, 4,57 mmol, 13%. LCMS *m/z* 285,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos observados: δ 5.79 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 4.21-4.34 (br m, 1H), 4.03-4.21 (br m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.66-2.79 (br m, 1H), 2.59 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[(ciclopropilcarbonil)amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C38**).*

Se agregó el periodinano Dess-Martin [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona] (3,88 g, 9,15 mmol) a una solución de **C37** (1,30 g, 4,57 mmol) en diclorometano (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (20%, 20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 ml), y la mezcla se agitó hasta que la capa acuosa se tornó transparente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,25 g, 4,43 mmol, 97%. LCMS *m/z* 283,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42-6.55 (br s, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.32 (br d, *J*=17 Hz, 1H), 3.81-4.12 (br m, 2H), 3.40-3.57 (br m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del agua), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de *ter*-butilo), 0.94-1.02 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridina -5(4*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C39**).*

Una mezcla de **C38** (3,50 g, 12,4 mmol) y reactivo de Burgess [hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna] (97%, 6,09 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas. Se decantó la fase de tetrahidrofurano desde un residuo oleoso, y se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 10% a 30% de acetato de etilo en hexanos) y se obtuvo el producto. Rendimiento: 1,02 g, 3,86 mmol, 31%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40-4.46 (br m, 2H), 3.62-3.71 (br m, 2H), 2.54-2.60 (br m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 4H).

*Etapa 4. Síntesis de 2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C40**).*

El compuesto **C39** (1,02 g, 3,86 mmol) se agregó a la mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (12 m, 0,662 ml, 7,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Las capas se separaron, y la capa inferior, un aceite espeso, se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron mediante sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener la base libre del producto como un aceite. Rendimiento: 214 mg, 1,30 mmol, 34%. Una mezcla de metanol (3 ml) y cloruro de acetilo (93 µl, 1,30 mmol) se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla, se agregó la base libre del producto (214 mg, 1,30 mmol), y se continuó

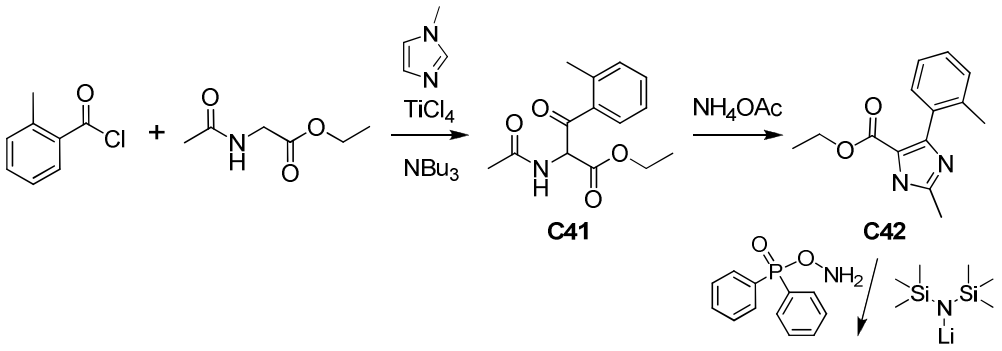
agitando durante 15 minutos más. Se eliminó el solvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, luego se volvió a cristalizar con la adición de dietiléter, para obtener el producto como un sólido color tostado. Rendimiento para la formación de la sal de clorhidrato: 250 mg, 1,25 mmol, 96%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.25 (dd, *J*=2.0, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 2H).

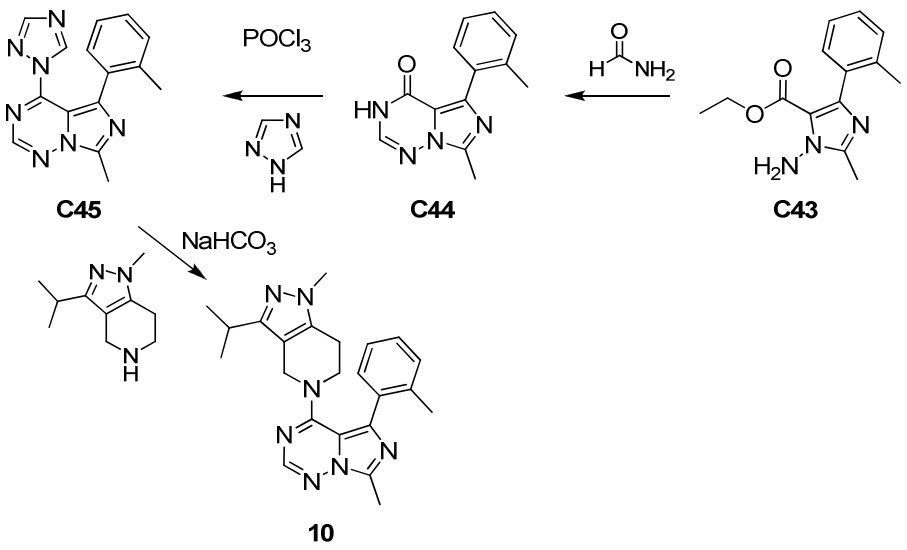
*Etapa 5. Síntesis de 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**9**).*

Se agregó el compuesto **C17** (300 mg, 1,11 mmol) a una mezcla de **C40** (244 mg, 1,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 0,605 ml, 3,31 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Luego se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de metanol en acetato de etilo), para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 168 mg, 0,458 mmol, 41%. LCMS *m/z* 367,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.06 (dd, *J*=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.81-4.00 (m, 4H), 3.78 (dd, *J*=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 0.86-1.03 (m, 4H).

Ejemplo 10

*4-(3-Isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**10**)*





Etapa 1. Síntesis de N*-acetil-2-metil-β-oxofenilalaninato de etilo (**C41**).*

Se enfriaron soluciones de *N*-acetilglicinato de etilo (98%, 7,41 g, 50,0 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol (99%, 4,81 ml, 60,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a –45 °C y se trataron con cloruro de 2-metilbenzoílo (99%, 6,59 ml, 50,0 mmol). La reacción se agitó a -45 °C durante 10 minutos. Se agregó cloruro de titanio(IV) (19.2 ml, 175 mmol), seguido de tri-*n*-butilamina (98%, 48,6 ml, 200 mmol), y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con dietiléter; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *al vacío*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: 1:5 de acetato de etilo / heptano y luego 1:2 de acetato de etilo / heptano) produjo el producto. Rendimiento: 6,00 g, 22,8 mmol, 46%. APCI *m/z* 264,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.89 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 2-metil-4-(2-metilfenil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C42**).*

Se agitó una mezcla de **C41** (6,00 g, 22,8 mmol) y acetato de amonio (8.78 g, 114 mmol) en ácido acético (30 ml) a reflujo durante 16 horas. Luego de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 75 % de acetato de etilo en heptano) produjo el producto. Rendimiento: 3,00 g, 12,3 mmol, 54%. LCMS *m/z* 245,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m,

4H), 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(2-metilfenil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C43**).*

El compuesto **C43** se preparó del compuesto **C42** de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de **C13** en el Ejemplo 3. Rendimiento: 2,30 g, 8,87 mmol, 72%. APCI *m/z* 260,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m, 4H), 5.37 (br s, 2H), 4.08 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.98 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C44**).*

Se calentó a reflujo una mezcla de **C43** (2,20 g, 8,48 mmol) y formamida (7,0 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua para obtener el producto. Rendimiento: 1,25 g, 5,20 mmol, 61%. LCMS *m/z* 241,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 7-metil-5-(2-metilfenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C45**).*

Se enfrió una solución de **C44** (1,01 g, 4,22 mmol) en piridina (9 ml) a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (1,16 ml, 12,7 mmol). Luego de 30 minutos, se agregó 1*H*-1,2,4-triazol (1,49 g, 21,6 mmol) a la mezcla de reacción fría, y se eliminó el baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. La eliminación del solvente desde el filtrado a presión reducida produjo un residuo; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0% a 100 % de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 435 mg, 1,49 mmol, 35%. LCMS *m/z* 292,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (br dd, *J*=7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

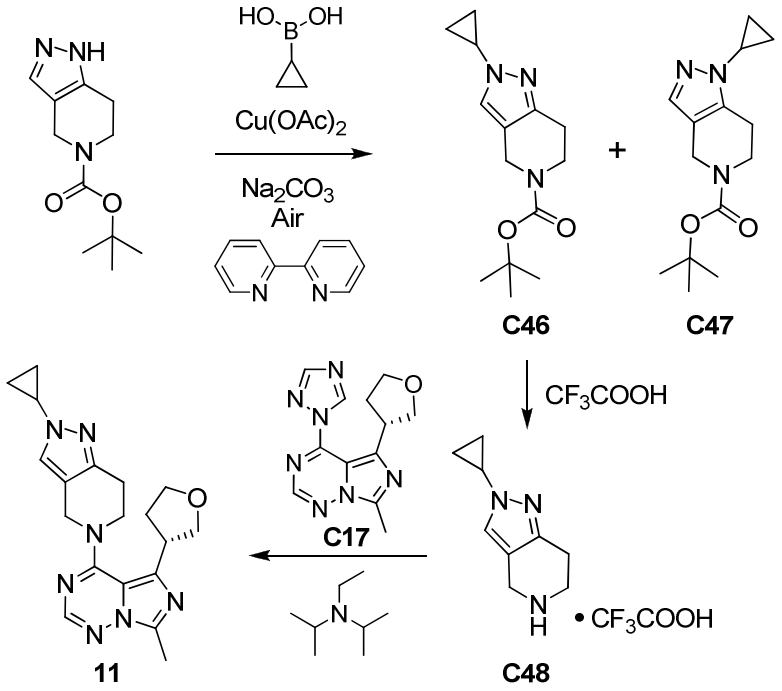
*Etapa 6. Síntesis of 4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazol[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**10**).*

Una solución de **C45** (43,3 mg, 0,149 mmol) y 3-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[4,3-*c*]piridina (que puede prepararse mediante el método de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258; 49,5 mg, 0,196 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y agua (0,4 ml) se trató con bicarbonato de sodio (252 mg, 3,00 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Los solventes se eliminaron al vacío; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 30% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como una espuma

blanca vidriosa. Rendimiento: 35,6 mg, 88,7 µmol, 60%. APCI *m/z* 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 3.75-4.16 (br m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.66 (br m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.02 (br d, *J*=7 Hz, 6H).

Ejemplo 11

*4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**11**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de* ter-butilo *(**C46**).*

Se combinaron 1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de *ter*-butilo (4,0 g, 18 mmol) y ácido ciclopropilborónico (3,08 g, 35,8 mmol) en dicloroetano (200 ml). Después de la adición secuencial de carbonato de sodio (3,80 g, 35,8 mmol), acetato de cobre(II) (3,58 g, 17,9 mmol) y 2,2'-bipiridina (2,80 g, 17,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas mientras se encontraba abierta a la atmósfera. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea; el filtrado se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y se concentró *al vacío*. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), que fue seguida de la cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono/metanol) para obtener el regioisómero principal, que fue el pico que se eluyó primero. La regioquímica indicada se asignó sobre

la base de los estudios NOE llevados a cabo en **C46**. Rendimiento: 1,7 g, 6,5 mmol, 36%. LCMS *m/z* 264.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (br s, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98-1.03 (m, 4H).

*Etapa 2. Síntesis de 2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, sal de trifluoroacetato (**C48**).*

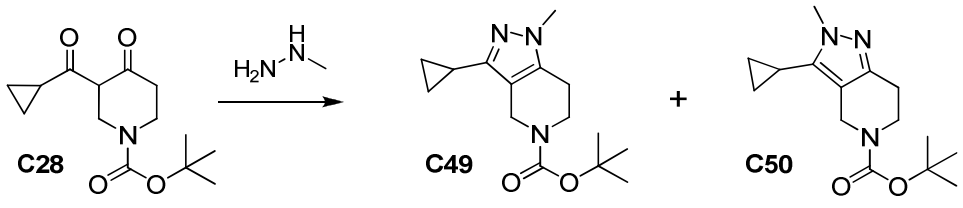
Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de **C46** (169 mg, 0,642 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La eliminación de los solventes al vacío produjo el producto crudo que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 164.0 $[M+H]^+$.

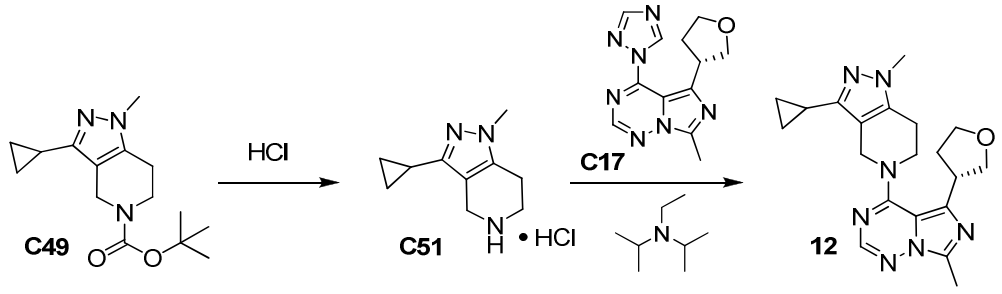
*Etapa 3. Síntesis de 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**11**).*

Se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 0,318 ml, 1,74 mmol) y **C48** (de la etapa previa, ≤0,642 mmol) a una solución de **C17** (158 mg, 0,582 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. Se agregó más diclorometano, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 154 mg, 0,421 mmol, 72% durante dos etapas. LCMS *m/z* 366.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.73 (br AB cuarteto, J_{AB}=15.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=5.6 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 3.92-4.07 (m, 3H), 3.90 (dd, *J*=8.2, 8.1 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.25-2.43 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 4H).

Ejemplo 12

*4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**12**)*





*Etapa 1. Síntesis de 3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de* ter-butilo *(**C49**).*

A una solución de **C28** (100 g, 0,374 mol) en metanol (1,2 l), se agregó metilhidrazina (40% de solución en agua, 47,4 g, 0,411 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se concentró hasta secarse. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: de 5% a 9% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo una mezcla del producto **C49** y 3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de ter-butilo (**C50**). LCMS *m/z* 278.0 $[M+H]^+$. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 um; Eluyente: 97:3 dióxido de carbono/metanol) produjo el producto **C49** como el isómero que se eluyó segundo, y se aisló como un sólido. Los estudios NOE respaldan la asignación de regioquímica indicada. Rendimiento: 33 g, 120 mmol, 32%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (br s, 2H), 3.65-3.73 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.77-0.89 (m, 4H).

El isómero que se eluyó primero, **C50**, se obtuvo como una goma. Rendimiento: 24 g, 86 mmol, 23%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-ciclopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C51**).*

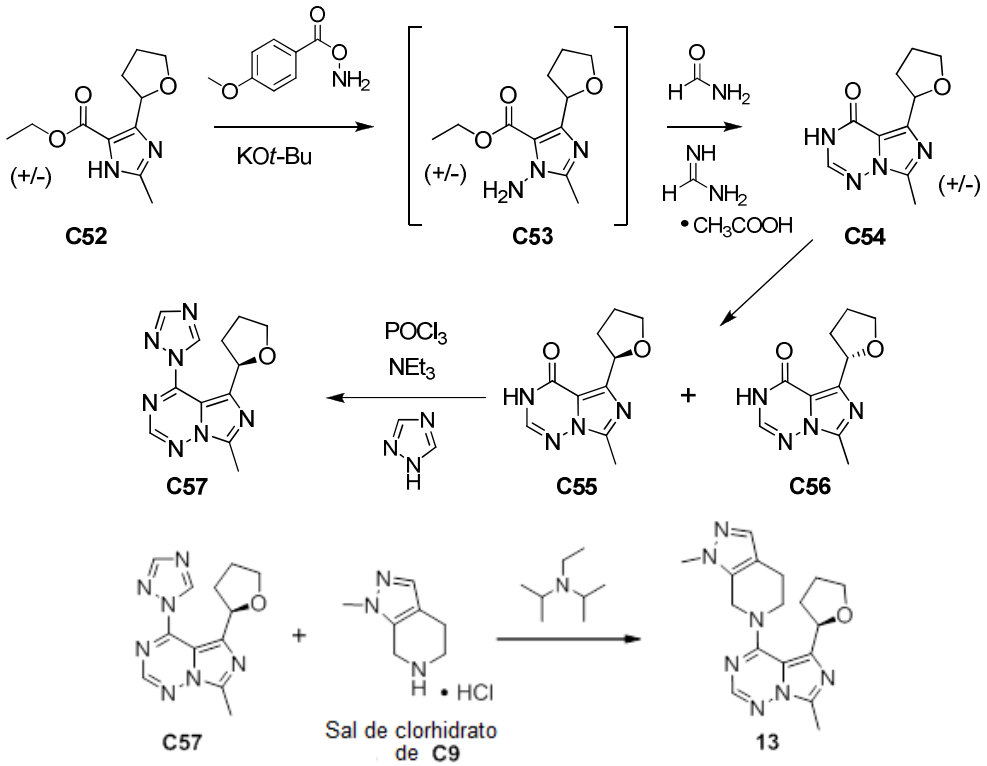
Una mezcla de **C49** (15,0 g, 54,1 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se concentró al vacío. El producto crudo obtenido como un sólido se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 10,4 g, 48,8 mmol, 90%. LCMS *m/z* 178.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (br s, 2H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**12**).*

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (6,7 ml, 37 mmol) a una solución de **C51** (4,94 g, 23,1 mmol) en diclorometano (60 ml), y los reactivos se agitaron durante algunos minutos. Luego se agregó el compuesto **C17** (4,93 g, 18,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol) para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 4,18 g, 11,0 mmol, 60%. LCMS *m/z* 380.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 4.72 (br AB cuarteto, J_{AB}=15 Hz, Δv_{AB}=8.3 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.89-4.11 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H).

Ejemplo 13

*7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**13**)*



*Etapa 1. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C54**).*

2-metil-4-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C52**)

[preparado de manera análoga a **C63** en la Preparación P2, utilizando cloruro de tetrahidrofuran-2-carbonilo como material de inicio] (0,4 mol) se convirtió en 1-amino-2-metil-4-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C53**) usando el método general para la síntesis de **C64** en la Preparación P2. En este caso, debido a la mejor hidrosolubilidad, la extracción se llevó a cabo con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Mediante análisis de NMR protónica, se concluyó que el material aislado era una mezcla 3:1 de **C53** y su regioisómero 1-amino-2-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. La mezcla se sometió a una reacción con formamida y acetato de formamidina, como se describió para la síntesis de **P2** en la Preparación P2. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió en agua y una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Los extractos se concentraron al vacío, se disolvieron en un pequeño volumen de acetato de etilo, y el producto se extrajo en solución acuosa de carbonato de potasio. El ajuste de la capa acuosa a un pH levemente ácido dio como resultado la precipitación del producto. Se obtuvo producto adicional evaporando la capa acuosa hasta secarse, triturando el residuo con metanol y mediante filtración. El filtrado se trató con una pequeña cantidad de agua, y el metanol se eliminó al vacío. El producto adicional se precipitó del residuo acuoso. Rendimiento combinado: 13,5 g, 61 mmol, 15%. LCMS *m/z* 221.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H).

*Etapa 2. Separación de 7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C55**) y 7-metil-5-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C56**).*

El compuesto **C54** (3 g) se sometió a cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 um; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El enantiómero que se eluyó primero (1 g), el cual mostró una rotación óptica (-), se denominó de manera arbitraria (2*R*)-enantiómero **C55**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.5, 6.9 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

El enantiómero que se eluyó segundo (1 g), el cual mostró una rotación óptica (+), se denominó, por consiguiente, (2*S*)-enantiómero **C56**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.3, 7.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

*Etapa 3. Síntesis de 7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**C57**).*

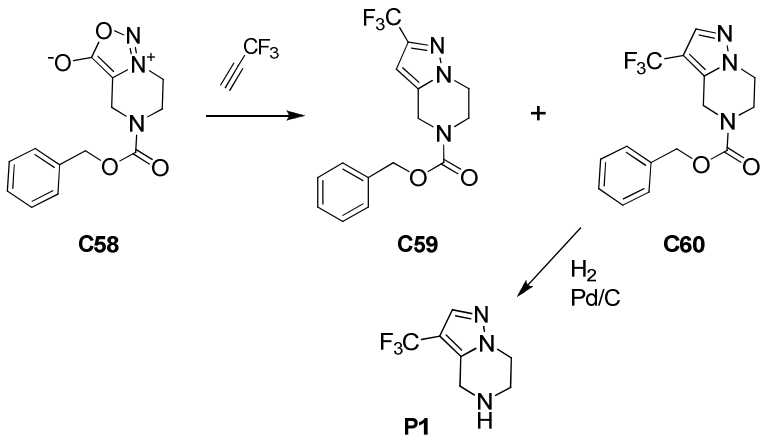
El compuesto **C55** se convirtió en el producto usando el método general descrito para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 1. En este caso, cuando se completó la reacción, se inactivó con 30 mM de solución acuosa de fosfato de potasio que se enfrió a 10 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 30% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como una goma. Rendimiento: 1,39 g, 5,12 mmol, 86%. LCMS *m/z* 272.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=7.0, 6.9 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 3.92 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 5.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**13**).*

El compuesto **C57** se hizo reaccionar con la sal de clorhidrato de **C9** usando el método general descrito para la síntesis de **9** en el Ejemplo 9. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C18, 5 µm; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5% a 50% de B), lo que produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 20,2 mg, 59,5 µmol, 33%. LCMS *m/z* 340.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.20 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.81 (br d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*=13, 4, 4 Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J*=7.9, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J*=13.4, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J*=16, 9, 5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J*=15, 4, 4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 2H).

Preparación P1

*3-(Trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**P1**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato*

*de bencilo (**C60**).*

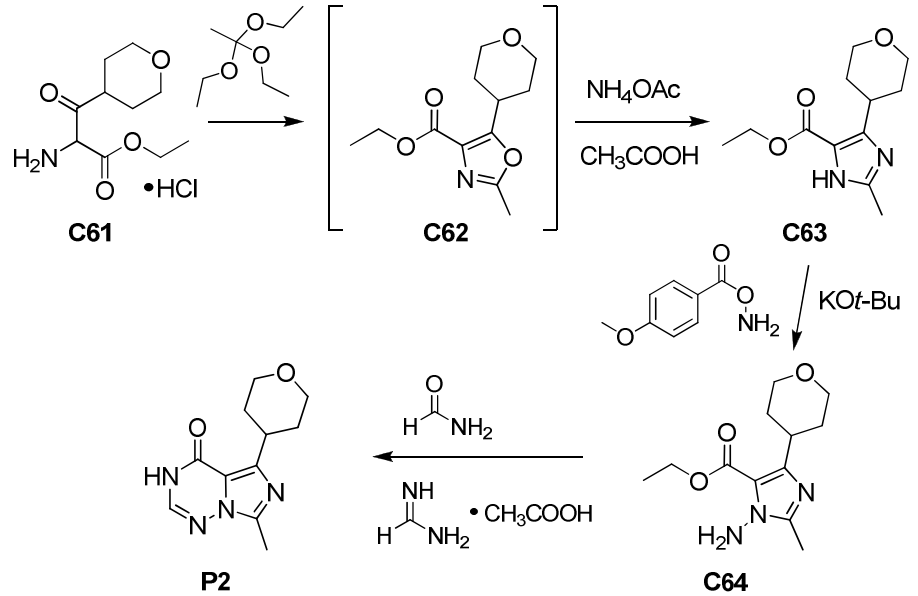
Se disolvió 5-[(benciloxi)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]oxadiazolo[3,4-*a*]pirazin-8-io-3-olato (**C58**, preparado de ácido 4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-2-carboxílico, usando el procedimiento general descrito por T. S. Mansour et al., **2006,** *PCT Intl. Appl. WO 2006/130588*) (65 g, 0,24 mol) en *o*-xileno (250 ml) y se enfrió a –78 °C en un reactor de bomba. Se inyectó 3,3,3-trifluoroprop-1-ino (25 g, 0,27 mol) en la mezcla de reacción, y la bomba se calentó a 270 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener **C60** como cristales blancos. Rendimiento: 7,5 g, 23 mmol, 10%. [El regioisómero, 2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de bencilo (**C59**), también se aisló, en 61% de rendimiento.]

*Etapa 2. Síntesis de 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**P1**).*

El compuesto **C60** (7,5 g, 23 mmol) se disolvió en metanol (300 ml) y se trató con 10% de paladio sobre carbón (2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr a temperatura ambiente y 40 psi de hidrógeno, hasta que la absorción de hidrógeno cesó. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío y se volvió a cristalizar de hexanos para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,9 g, 15 mmol, 65%. LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 4.01 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H).

Preparación P2

*7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P2**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C63**).*

Se combinó 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoato de metilo, sal de clorhidrato [**C61**, que se puede preparar de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoato de etilo, sal de clorhidrato (**C11**) en el Ejemplo 3, a través del uso de cloruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonilo en lugar de cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo] (200 g, $\leq$0,56 mol) con ortoacetato de trietilo (200 ml, 1,1 mol) en metanol (200 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La concentración al vacío produjo el intermediario crudo, 2-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (**C62**). Se mezcló con ácido acético (500 ml), se trató con acetato de amonio (600 g, 7,8 mol) y se calentó a 99 °C durante 2 días. En ese momento, se agregó más acetato de amonio (100 g, 1,3 mol), y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (4 l) y agua (2 l), y el pH se ajustó a ~9 con solución acuosa de hidróxido de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l), y las capas orgánicas combinadas se diluyeron con ciclohexano (1 l), se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio (1 l), se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l) y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en dietiléter (1 l) y se sembró; los cristales resultantes se aislaron mediante filtración, para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 75 g, 0,31 mol, 55% de ácido tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico.

*Etapa 2. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C64**).*

Una solución de *ter*-butóxido de potasio (36,1 g, 0,32 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó durante 15 minutos a una solución de **C63** (70 g, 0,29 mol) en *N,N*-dimetilformamida (175 ml) a −18 °C, a una temperatura inferior a −10 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 25 minutos más, luego se enfrió a −25 °C, en cuyo momento se agregó una solución de *O*-(4-metoxibenzoil)hidroxylamina (L. Parlanti et al., *Org. Lett* **2007**, *9*, 3821-3824) (58,5 g, 0,35 mol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) durante 5 minutos, a una temperatura de reacción inferior a −15 °C. {*Precaución: durante esta tarea, hubo indicios de descomposición lenta del reactivo de aminación, como se demostró mediante evolución de gas, posiblemente desencadenada por el contacto de reactivo puro o solución concentrada con productos punzantes*}. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se agregaron agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 ml), y la mezcla se extrajo con acetato

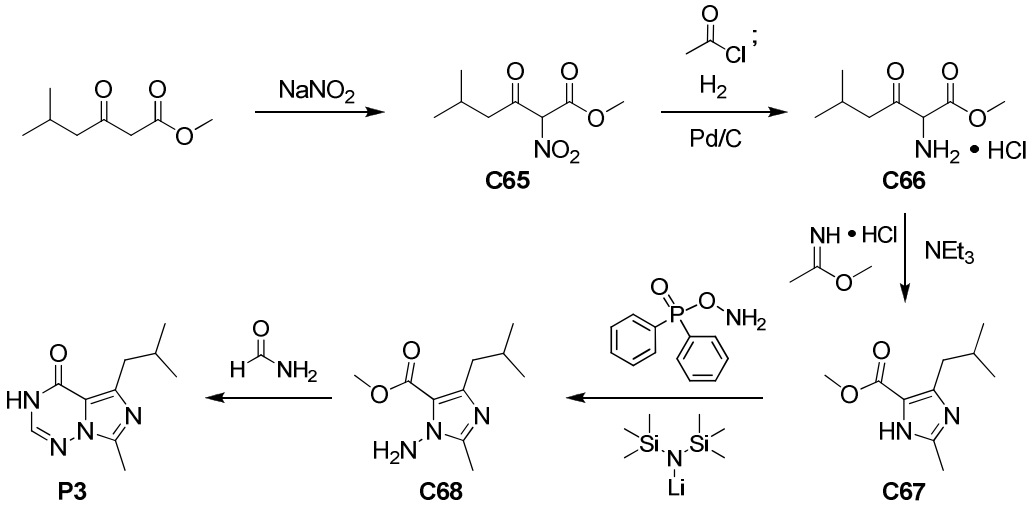
de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 300 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron, se volvieron a disolver en metiléster de ter-butilo (500 ml), se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 4% de metanol en acetato de etilo) para obtener el producto como un aceite amarillo pálido, que se solidificó en reposo. Rendimiento: 60 g, 0,24 mol, 83%.

*Etapa 3. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P2**).*

El compuesto **C64** (57 g, 0,23 mol), formamida (57 ml) y acetato de formamidina (57 g) se combinaron y se calentaron a 95 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trituró con solución acuosa de bicarbonato de potasio (60 g en 300 ml de agua) y se filtró. El sólido recolectado se lavó primero con agua (3 x 80 ml) y luego con metiléter de ter-butilo (2 x 100 ml), lo que produjo el producto como un polvo blanco. Rendimiento: 45,7 g, 0,195 mol, 85%. LCMS *m/z* 235.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.89 (br dd, *J*=11, 3 Hz, 2H), 3.27-3.42 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.62 (br d, *J*=12.7 Hz, 2H).

Preparación P3

*5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**P3**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-metil-2-nitro-3-oxohexanoato de metilo (**C65**).*

Se agregó una solución de nitrito de sodio (232 g, 3,36 mol) en agua (560 ml)

por goteo durante 1,5 horas a una solución de 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (400 g, 2,53 mol) en ácido acético glacial (510 ml) de 20 a 25 °C. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (1,3 l), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,5 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2,5 l), solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,5 l) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1,0 l). Después de secarse en sulfato de sodio, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 456 g, 2,24 mol, 89%.

*Etapa 2. Síntesis de 2-amino-5-metil-3-oxohexanoato de metilo, sal de clorhidrato (**C66**).*

A una solución de **C65** (151 g, 0,743 mol) en metanol (500 ml) a 10 °C, se agregó cloruro de acetilo (105,5 ml, 1,48 mol) por goteo. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 10 °C durante 30 minutos, y luego se agregó cuidadosamente 10% de paladio sobre carbón (15 g). La mezcla se hidrogenó en 50 psi de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en dietiléter (1 l), se filtró y se lavó con dietiléter adicional para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 138 g, 0,658 mol, 89%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br s, 3H), 5.26 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 4-isobutil-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C67**).*

Se agregó trietilamina (140 ml, 1,00 mol) por goteo a una solución de etanimidoato de metilo, sal de clorhidrato (88 g, 0,80 mol) en metanol (520 ml). Luego se agregó por goteo una solución de **C66** (42 g, 0,20 mol) en metanol (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se dividió en acetato de etilo (800 ml) y agua (500 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), luego se secaron en en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para obtener el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 16,2 g, 82,5 mmol, 41%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (v br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Etapa 4. Síntesis de 1-amino-4-isobutil-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C68**).*

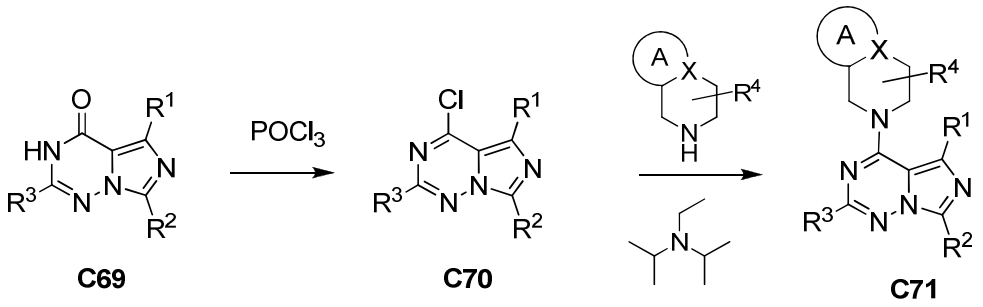
Una solución de **C67** (51 g, 0,26 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) se enfrió de −10 a −20 °C. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 286 ml, 0,286 mol) por goteo, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (72,7 g, 0,312 mol; *Precaución: óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que demostró la capacidad de descomponerse en forma de explosión en condiciones ambientales. Este uso debe controlarse cuidadosamente*) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) en porciones; después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora de −10 a −20 °C. Se agregó agua hasta que la suspensión se tornó transparente, y la mezcla se extrajo con dietiléter (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l), se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 37 g, 0,175 mol, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P3**).*

Una mezcla de **C68** (137 g, 0,648 mol) en formamida (800 ml) se calentó a 170 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 l), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a cristalizar de acetato de etilo para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 54 g, 0,26 mol, 40%. LCMS *m/z* 207.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.88 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

Método A

Introducción de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina a través de un intermediario de cloro



*Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazinas **C70**.*

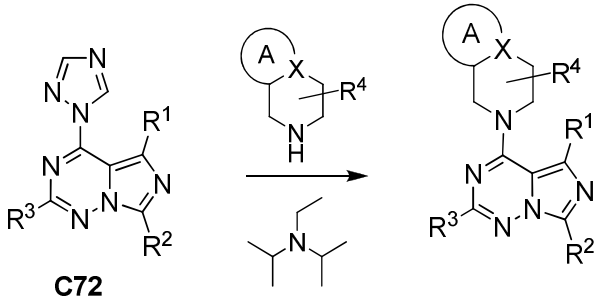
La imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona **C69** (1 equivalente) aproximadamente sustituida se mezcló con oxicloruro de fósforo (alrededor de 20 equivalentes), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa 2. Síntesis de 4-amino-substituted imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazinas **C71**.*

El reactivo de amina (alrededor de 0,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (250 µl) y *N,N*-diisopropiletilamina (250 µl), y se trató con una solución de cloruro **C70** (alrededor de 0,125 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción se consideró completa mediante análisis MS, luego se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5% a 100% de B) para obtener el producto.

Método B

*Introducción de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina mediante el desplazamiento de triazol*



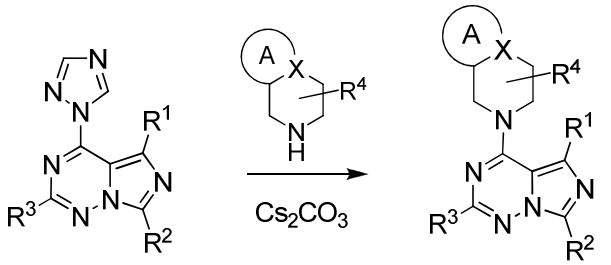
C72

El reactivo de amina (alrededor de 0,11 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (250 µl) y se trató con una solución del triazol adecuado **C72** (alrededor de 0,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,25 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (28 µl). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 44 horas y luego se dividió en agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml que se llenó con sulfato de sodio (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces, y los eluatos combinados del cartucho se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0.03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v), usando el gradiente adecuado) para obtener el producto.

Método C

Introducción alternativa de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-

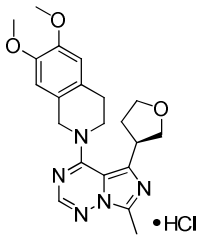
f*][1,2,4]triazina mediante el desplazamiento de triazol*

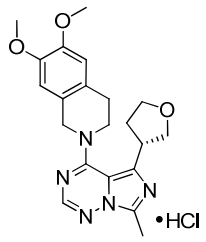
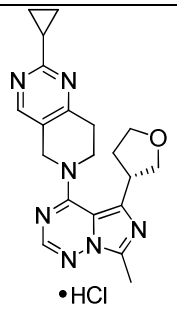
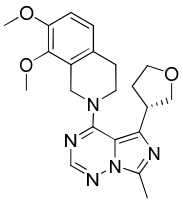
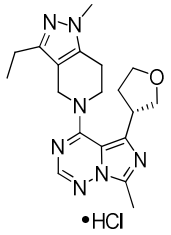
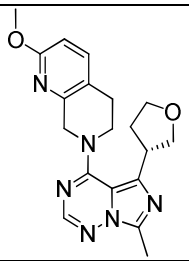


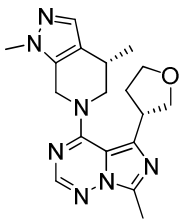
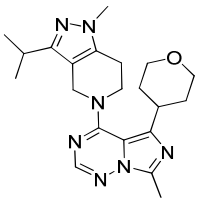
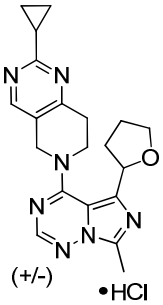
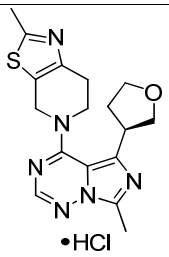
C72

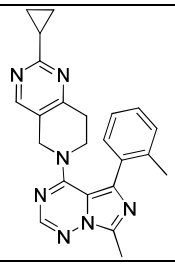
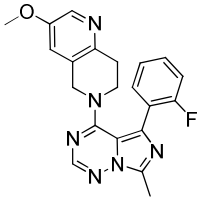
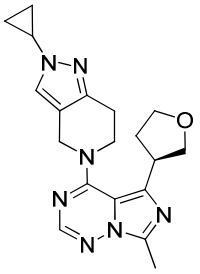
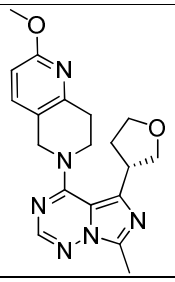
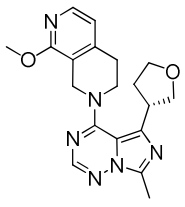
El reactivo de amina (82,5 µmol) se trató con una solución del triazol adecuado **C72** (75 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml). Se agregó carbonato de cesio (alrededor de 25 mg, ~75 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se dividió en agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml que se llenó con sulfato de sodio (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces, y los eluatos combinados del cartucho se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v), usando el gradiente adecuado) para obtener el producto.

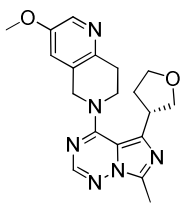
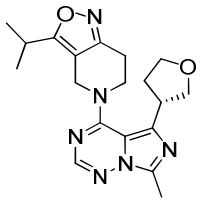
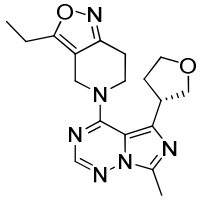
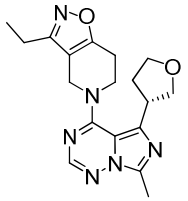
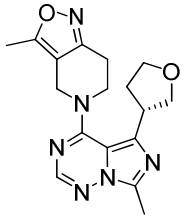
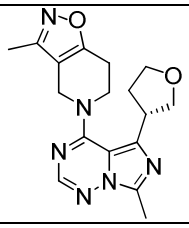
Tabla 6. Estructuras, método de preparación y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 14-64.

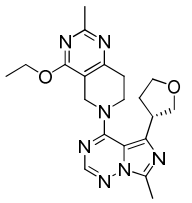
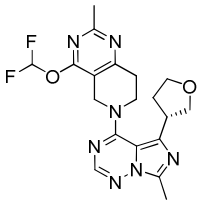
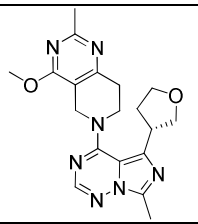
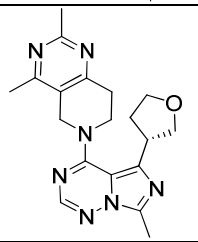
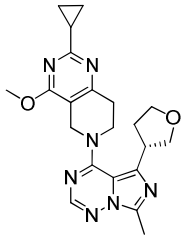
Número de ejemplo	Estructura	Método de preparación; Fuente de materiales de inicio no comerciales	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); LCMS, ion observado *m/z* $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); LCMS *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
14		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.86-4.97 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H); APCI *m/z* 396.1 $[M+H]^+$

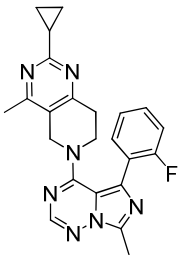
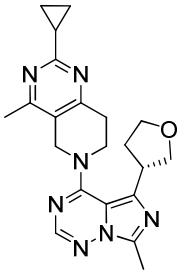
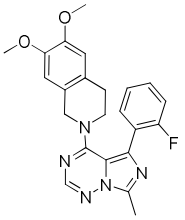
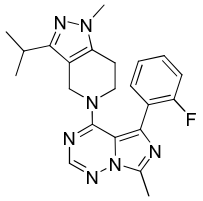
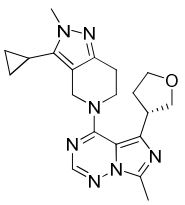
15		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.91 (s, 2H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de agua), 4.24 (ddd, *J*=8.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.81 (2 singuletes, 6H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.23 (m, 1H); APCI *m/z* 396.0 $[M+H]^+$
16		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.04-4.32 (m, 5H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 4H); APCI *m/z* 378.2 $[M+H]^+$
17		Método A; **C15**[1]	7.88 (s, 1H), 6.85 (AB cuarteto, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=16.7 Hz, 2H), 4.91 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.68 (br s, 3H), 2.42-2.53 (m, 2H); 396.2
18		Ejemplo 10; **C17**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.14 (dd, *J*=8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.61 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$
19		Ejemplo 6	7.89 (s, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H); 367.1

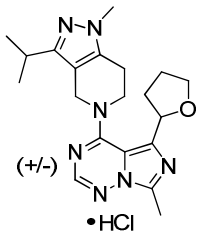
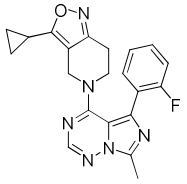
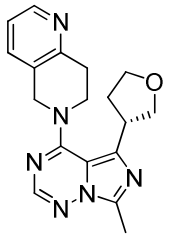
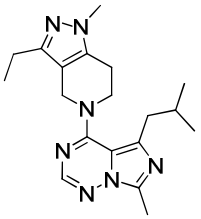
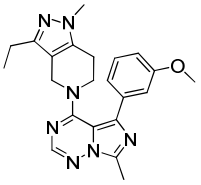
20		Ejemplo 6[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.95 (d, mitad de cuarteto AB, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=15.9, 1.5 Hz, 1H), 4.31 (br dd, *J*=13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.8-3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*=13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.54 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); 354.3
21		Ejemplo 10; **P2**[2]	7.85 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.14 (dd, *J*=11.5, 3.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 2H), 3.16 (tt, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 2.87 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.75 (br d, *J*=13 Hz, 2H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 396.4 $[M+H]^+$
22		Ejemplo 10; **C54**[4]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.49-5.52 (m, 1H), 5.09 (AB cuarteto, J_{AB}=16.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=19.8 Hz, 2H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.3-3.39 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de solvente), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H); 378.1
23		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 3.90-4.26 (m, 7H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H); 357.1

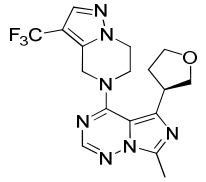
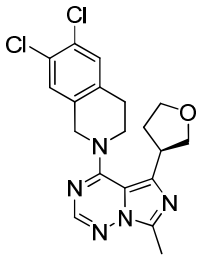
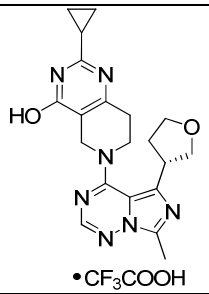
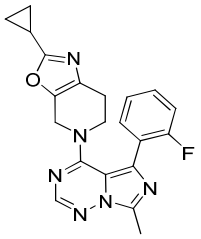
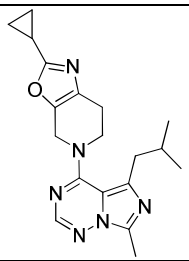
24		Ejemplo 10; **C45**	7.96 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 4.23-4.47 (br m, 2H), 3.66-3.92 (br m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.62 (br m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 4H); APCI *m/z* 398.1 $[M+H]^+$
25		Ejemplo 2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05-8.07 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.6, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=9.3, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H); 391.1
26		Ejemplo 10; **C16, C48**	7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.71 (AB cuarteto, J_{AB}=15.1 Hz, Δv_{AB}=11.2 Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.16 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 3.92-4.05 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.05 (dd, *J*=6.0, 5.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 0.99-1.11 (m, 4H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$
27		Ejemplo 6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89-4.20 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27-2.46 (m, 2H); 367.2
28		Ejemplo 6[5]	7.96 (br d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.70 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.76 (br AB cuarteto, J_{AB}=17.5 Hz, Δv_{AB}=5.1 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J*=8.1, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39-2.50 (m, 2H); 367.1

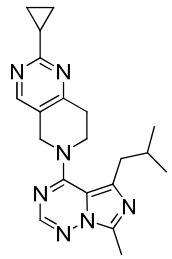
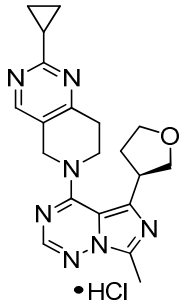
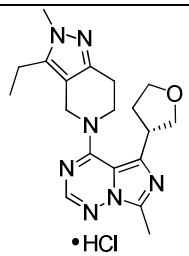
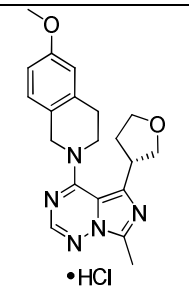
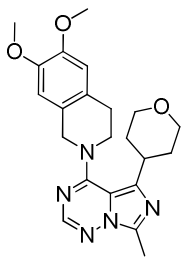
29		Ejemplo 6	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 4.85 (br AB cuarteto, J_{AB}=17 Hz, Δv_{AB}=8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, J=8.1, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H); 367.1
30		Ejemplo 10; **C17**[2]	7.90 (s, 1H), 4.69 (AB cuarteto, J_{AB}=15.2 Hz, Δv_{AB}=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.83-4.05 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H)
31		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7.89 (s, 1H), 4.66 (AB cuarteto, J_{AB}=15.1 Hz, Δv_{AB}=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.84-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.75 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3H)
32		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7.88 (s, 1H), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.6 Hz, 3H)
33		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7.89 (s, 1H), 4.63 (br AB cuarteto, J_{AB}=15 Hz, Δv_{AB}=14 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.85-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.28-2.48 (m, 2H)
34		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7.88 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.91-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

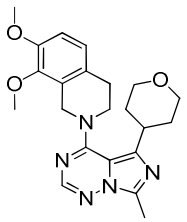
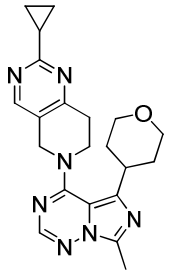
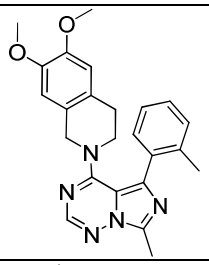
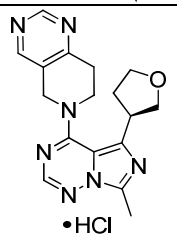
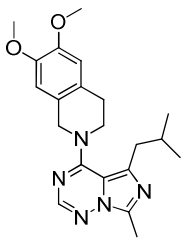
35		Ejemplo 6[8]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 4.76 (br AB cuarteto, J_{AB}=16.5 Hz, Δv_{AB}=16.0 Hz, 2H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.5, 7.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.82-4.13 (m, 5H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.5 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); 396.3
36		Ejemplo 6[9]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J_{HF}=71.6 Hz, 1H), 4.83 (br AB cuarteto, J_{AB}=17.0 Hz, Δv_{AB}=9.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.81-4.07 (m, 4H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H); 418.3
37		Método B; **C17**[10]	1.53 minutos[11]; 382.3
38		Método B; **C17**[12]	1.46 minutos[11]; 366.3
39		Ejemplo 35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.81 (s, 1H), 4.63 (br AB cuarteto, J_{AB}=16.7 Hz, Δv_{AB}=13.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, *J*=8.2, 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-4.00 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 2H); 408.3

40		Ejemplo 38; **C6**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dddd, *J*=8.3, 7.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.00 (v br s, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.95-1.04 (m, 4H); 416.2
41		Ejemplo 40; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (s, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 4.10 (dd, *J*=7.6, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 4H); 392.3
42		Ejemplo 10; **C6**	7.96 (s, 1H), 7.64-7.73 (br m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08 (br dd, *J*=9, 9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.84-3.90 (br m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.74 (br s, 3H), 2.65-2.72 (br m, 2H); APCI *m/z* 420.0 $[M+H]^+$
43		Ejemplo 10; **C6**[2]	7.90 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.6-4.4 (v br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.7 (br m, 2H), 2.57 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 406.1 $[M+H]^+$
44		Ejemplo 10; C17, **C50** y **C49**[14]	7.87 (s, 1H), 4.68 (AB cuarteto, J_{AB}=14.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=15.9 Hz, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*=6.1, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.44 (m, 2H), 1.6-1.70 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por pico de agua), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H); 380.4

45		Ejemplo 10; **C54**[2]	7.88 (s, 1H), 5.15 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.06 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.60 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.91 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (ddd, *J*=13.2, 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (br ddd, *J*=16, 9.5, 5 Hz, 1H), 2.96 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.78 (br ddd, *J*=16, 4, 4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)[15]; 382.1
46		Ejemplo 10; **C6, C30**	7.97 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J*=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.83-3.96 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 1H), 0.79-0.94 (m, 4H); 391.0
47		**C17**[16]	8.50 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-2.47 (m, 2H); APCI *m/z* 336.7 $[M+H]^+$
48		Ejemplo 10; **P3**[2]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.83 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (br dd, *J*=5.7, 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 354.1
49		Ejemplo 7; **C35**[17]	7.94 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.92-3.98 (br m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.64-2.70 (br m, 2H), 2.27 (br q, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 403.6 $[M+H]^+$

50		Ejemplo 10; **C16, P1**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 5.02 (AB cuarteto, J_{AB}=17.0 Hz, Δv_{AB}=12.8 Hz, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.27 (br ddd, *J*=14, 6, 5 Hz, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.96-4.13 (m, 3H), 3.64-3.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 2H); 394.1
51		**C16**[16]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.88 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H); 404.6
52		Ejemplo 10; **C17**[18]	1.64 minutos[19]; 394.1
53		Ejemplo 10; **C6, C40**	7.96 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dddd, *J*=8.2, 7.4, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.36-4.39 (m, 2H), 3.76-3.89 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.35-2.43 (br m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 0.99 (br d aparente, *J*=6.7 Hz, 4H)
54		Ejemplo 10; **P3, C40**	7.87 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 4H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 353.6

55		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.98 (dd, *J*=6.1, 6.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J*=6.0, 5.9 Hz, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 364.1
56		**C16**[20]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 3H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.19-3.3 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 1.24 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.15 (br d, *J*=6.2 Hz, 2H); APCI *m/z* 378.1 $[M+H]^+$
57		**C15**[2,20]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.16 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.85-4.28 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.7 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$
58		Ejemplo 10; **C15**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.24 (ddd, *J*=8.5, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.22 (m, 1H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$.
59		Ejemplo 10; **P2**	7.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=5.7 Hz, 2H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de metilo), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.15 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.75 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H); 410.4

60		Método A; **P2**[1]	7.86 (s, 1H), 6.86 (AB cuarteto, J_{AB}=8.4 Hz, Δv_{AB}=22.3 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.14 (br dd, *J*=11, 4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.21 (tt, *J*=11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.04 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.83 (br d, *J*=13 Hz, 2H); 410.4
61		Ejemplo 10; **P2**	8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.5, 4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.10 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 3H), 1.73 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H); APCI *m/z* 392.2 $[M+H]^+$
62		Ejemplo 10	7.94 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.0-6.3 (v br s, 1H), 4.2-4.5 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.6-3.9 (br m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43-2.64 (br m, 2H), 2.30 (s, 3H); APCI *m/z* 416.1 $[M+H]^+$
63		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.92-4.27 (m, 7H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H); 338.0
64		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.02 (dd, *J*=5.9, 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 382.1

1. La cadena lateral de amina se puede preparar de acuerdo con C. Lamas et al., *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 3865-3868, y luego mediante reducción de la porción de imina usando borohidruro de sodio en metanol.

2. La cadena lateral de amina se preparó de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

3. El requisito (4*S*)-1,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina se preparó de la siguiente manera. La reacción de **C8** a temperatura elevada con trimetilboroxina en presencia de carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfine)paladio(0) produjo 1,4-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina. Este material se redujo usando el método descrito para la síntesis de **C9** de **C8** en el Ejemplo 2; el producto se sometió a cromatografía de fluido supercrítico para separar los enantiómeros (columna: Chiral Technologies, Chiralpak IC, 5 µm; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El enantiómero que se eluyó segundo se recolectó y se usó para la síntesis del Ejemplo 20. La estereoquímica absoluta se asignó de manera arbitraria.

4. La sal de clorhidrato del producto se generó usando una solución de cloruro de acetilo en metanol.

5. Se convirtió 4-iodo-2-metoxipiridin-3-carbaldehído en 1-metoxi-2,7-naftiridina usando los métodos descritos por A. Numata et al., *Synthesis* **1999,** 306-311. La posterior hidrogenación en ácido acético, en catálisis de óxido de platinio(IV), produjo el requisito 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina.

6. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 31 y 32. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono/metanol) produjo el Ejemplo 31 como el isómero que se eluyó primero y el Ejemplo 32 como el isómero que se eluyó segundo.

7. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 33 y 34. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono/metanol) produjo el Ejemplo 33 como el isómero que se eluyó primero y el Ejemplo 34 como el isómero que se eluyó segundo.

8. 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se puede preparar usando el método general de E. Kretzschmar y P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, se convirtió en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo mediante tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con etóxido de sodio fue seguido de eliminación hidrogenolítica del grupo protector para obtener el requisito 4-etoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

9. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 8) con cloro(difluoro)acetato de sodio y carbonato de cesio para generar 4-(difluorometoxi)-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector produjo el requisito 4-(difluorometoxi)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-

d]pirimidina.

10. El requisito amina se puede preparar de manera análoga a la síntesis descrita en la nota al pie 8.

11. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0% a 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; velocidad de flujo: 2 ml/minuto.

12. Se hizo reaccionar 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (Véase la nota al pie 8) con ácido metilborónico y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) para generar 2,4-dimetil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector produjo el requisito 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

13. En este caso, el grupo protector benciloxicarbonilo se eliminó a través del uso de yoduro de trimetilsililo.

14. Este Ejemplo se preparó usando una mezcla de **C50** y **C49**. Los isómeros del producto final se separaron mediante HPLC (columna: Chiralcel OJ-H; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo 44 fue el isómero que se eluyó primero. La regioquímica se asignó como se muestra, sobre la base de experimentos NOE.

15. Los datos de NMR se obtuvieron sobre la base libre, antes de la generación de la sal de clorhidrato.

16. La etapa final en la síntesis se llevó a cabo en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.

17. Las dos etapas finales en este caso se llevaron a cabo en un reactor de microondas a 150 ºC. El catalizador usado en la etapa final fue [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y el rendimiento total de estas dos etapas fue menor de 5%.

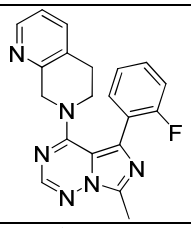
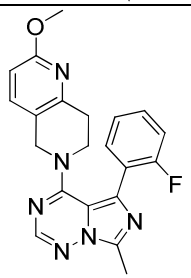
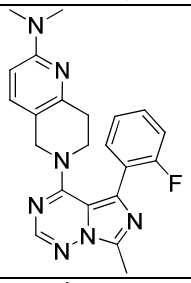
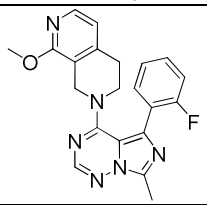
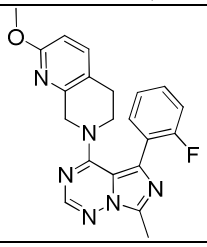
18. En este caso, la amina se puede preparar mediante el método de B. T. Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18,* 2103-2108, y luego eliminación del grupo *ter*-butoxicarbonilo.

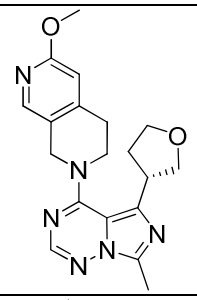
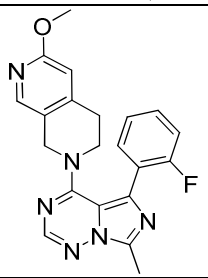
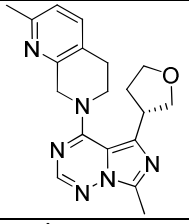
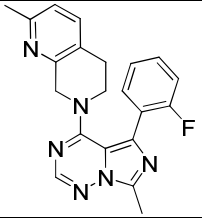
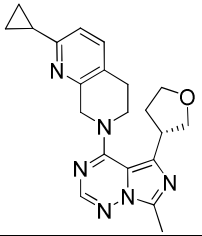
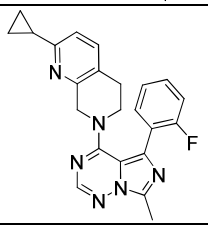
19. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0% a 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; velocidad de flujo: 2 ml/minuto).

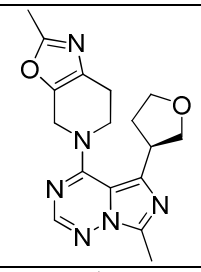
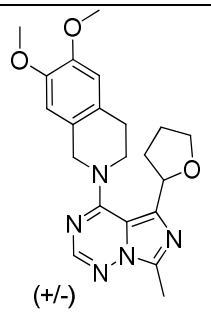
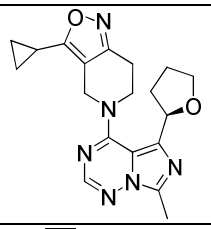
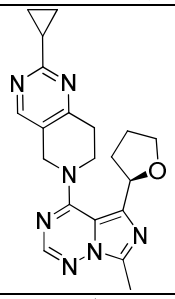
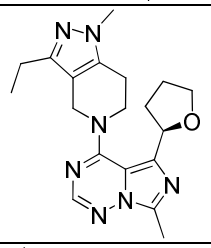
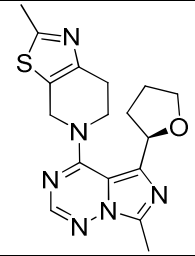
20. La etapa final se llevó a cabo mediante una condensación usando

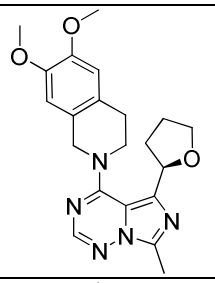
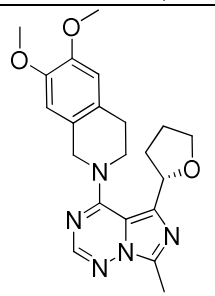
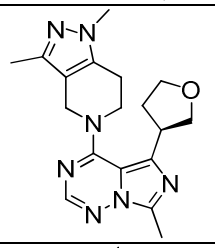
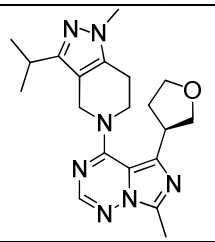
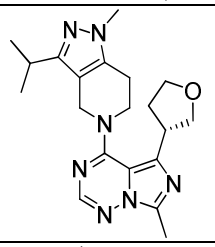
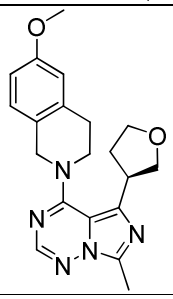
hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

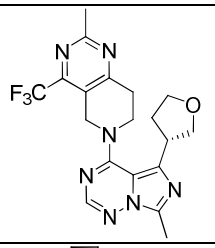
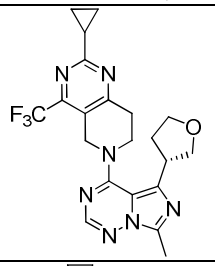
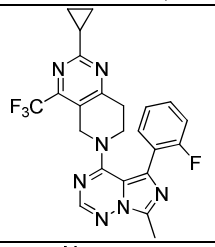
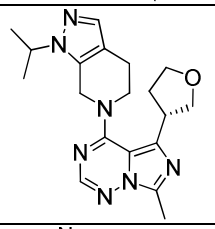
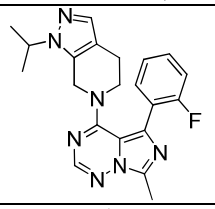
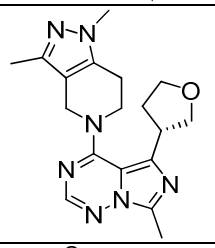
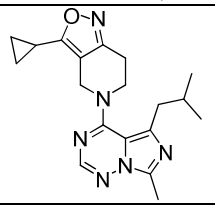
Tabla 7. Estructuras, método de preparación y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 65-175.

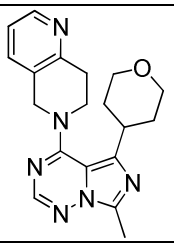
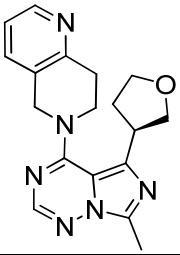
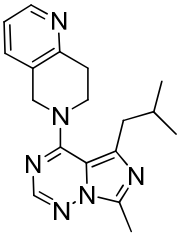
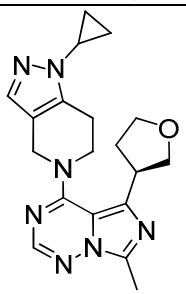
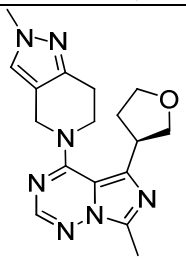
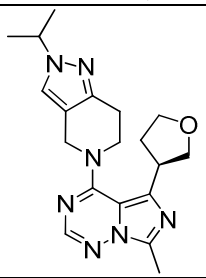
Número de ejemplo	Estructura	Método de preparación; Fuente de materiales de inicio no comerciales	LCMS *m/z* $[M+H]^+$
65		**C6**[1]	361.2
66		**C6**[1]	391.1
67		**C6**[1,2]	404.2
68		**C6**[1,3]	391.1
69		**C6**[1]	391.2

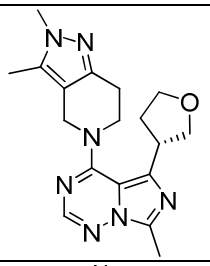
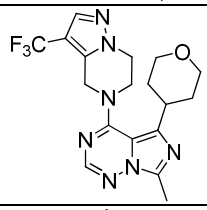
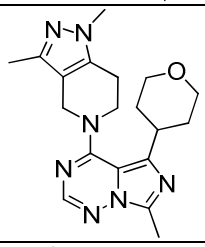
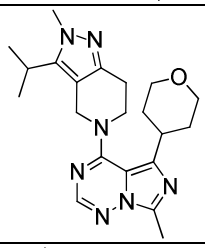
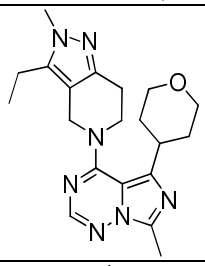
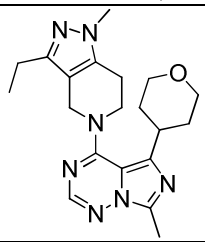
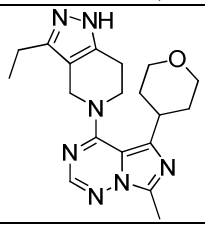
70		Ejemplo 6	367.3
71		**C6**[1]	391.0
72		Ejemplo 6	351.1
73		Ejemplo 6; **C6**	375.1
74		Ejemplo 6[4]	377.1
75		Ejemplo 6; **C6**[4]	401.0

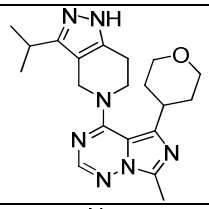
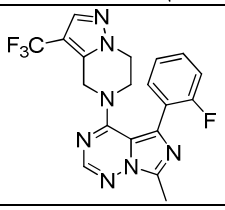
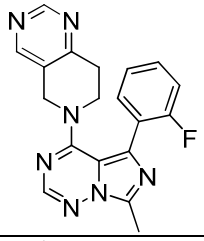
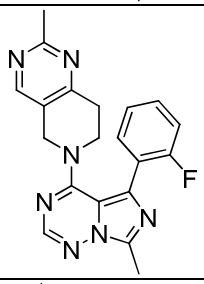
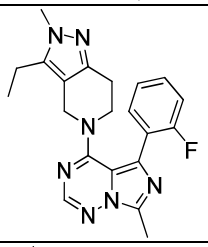
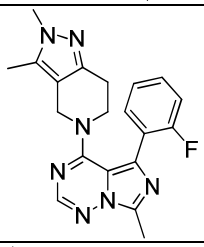
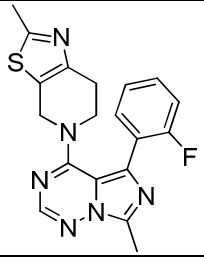
76		Ejemplo 10; **C16**	341.1
77		**C54**[5,6]	396.0
78		**C57**[7], **C30**[5]	367.1
79		**C57**[7,5]	378.2
80		**C57**[7,5,8]	368.2
81		**C57**[7,5]	357.1

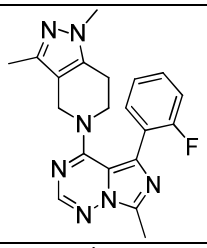
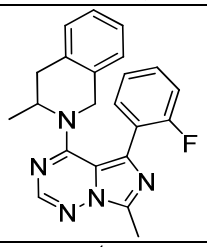
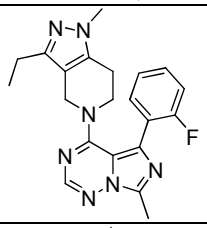
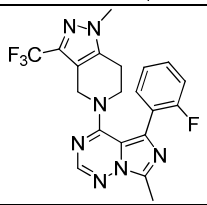
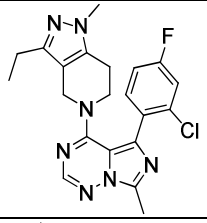
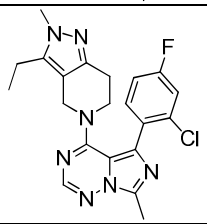
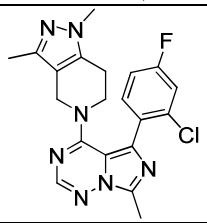
82		**C57**[7,5]	396.2
83		**C56**[7,5,6]	396.2
84		Ejemplo 10; **C16**[8]	354.1 (APCI)
85		Ejemplo 10; **C16**[8]	382.1 (APCI)
86		Ejemplo 10; **C17**[8]	382.1 (APCI)
87		Ejemplo 10; **C16**	366.1 (APCI)

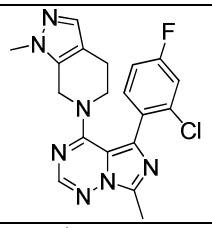
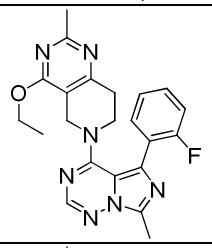
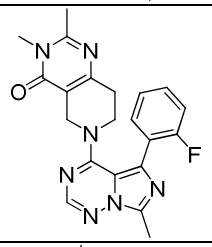
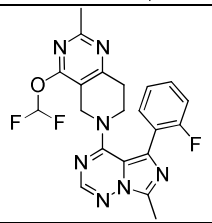
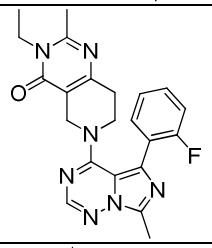
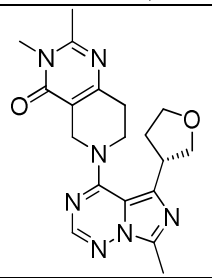
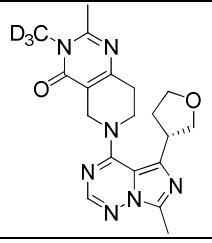
88		Ejemplo 6[9]	420.1
89		Ejemplo 6[9]	446.1
90		Ejemplo 6; **C6**[9]	470.0
91		Ejemplo 2; **C17**	368.2
92		Ejemplo 2	392.2
93		Ejemplo 10; **C17**[8]	354.4
94		Ejemplo 10; **P3, C30**	353.1

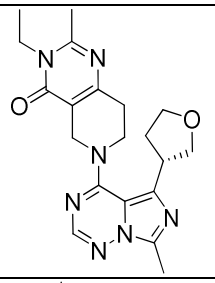
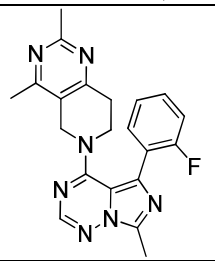
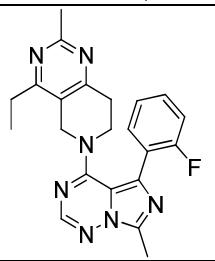
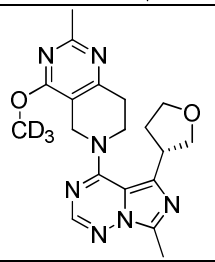
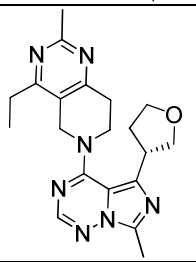
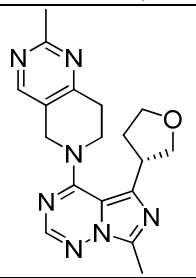
95		Ejemplo 10; **P2**	351.1
96		Ejemplo 3; **C16**	336.7 (APCI)
97		Ejemplo 3; **P3**	322.8 (APCI)
98		Ejemplo 10; **C16**[10]	366.1 (APCI)
99		Ejemplo 10; **C16**	340.2 (APCI)
100		Ejemplo 10**; C16**[11]	368.3 (APCI)

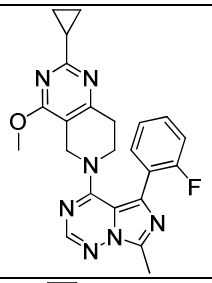
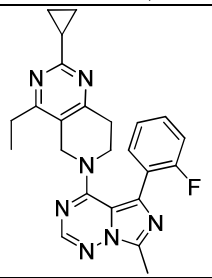
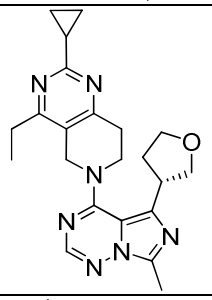
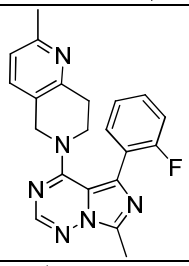
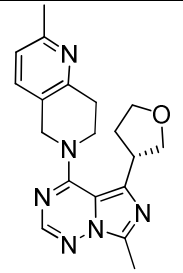
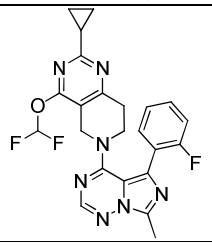
101		**C15**[12,8]	354.2
102		Método A; **P2, P1**	408.1
103		Método A; **P2**[8]	368.2
104		Método A; **P2**[8]	396.2
105		Método A; **P2**[8]	382.2
106		Ejemplo 10; **P2**[8]	382.2 (APCI)
107		Método A; **P2**[8]	368.2

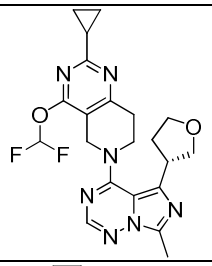
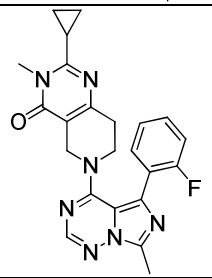
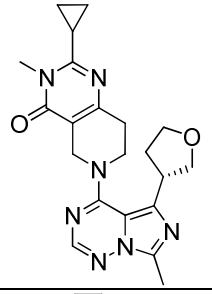
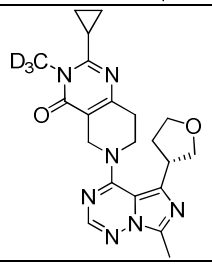
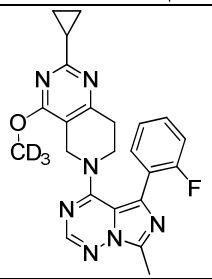
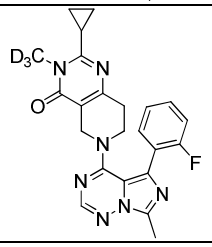
108		Método A; **P2**[8]	382.2
109		Método C; **C6, P1**	418.2
110		Método C; **C6**	362.1
111		Ejemplo 2	376.4
112		Método C; **C6**[8]	392.2
113		Método C; **C6**[8]	378.2
114		Método C; **C6**	381.2

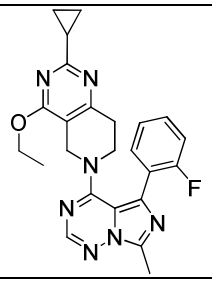
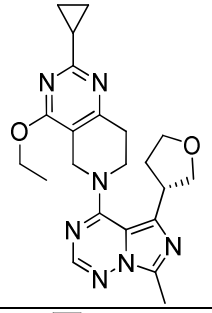
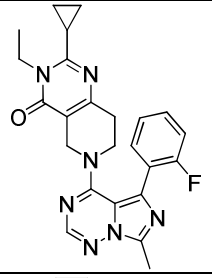
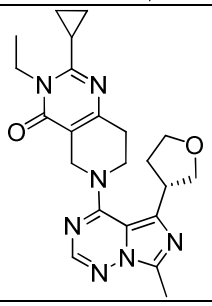
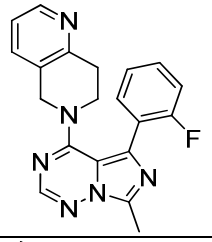
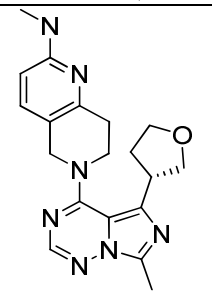
115		Método C; **C6**[8]	378.2
116		Método C; **C6**	374.2
117		Método C; **C6**[8]	392.2
118		Ejemplo 6; **C6**[8]	432.2
119		Método C[13,8]	426.1, 428.1
120		Método C[13,8]	426.1, 428.1
121		Método C[13,8]	412.1, 414.1

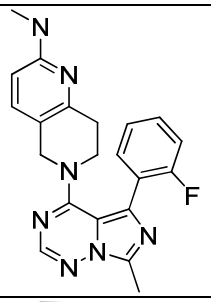
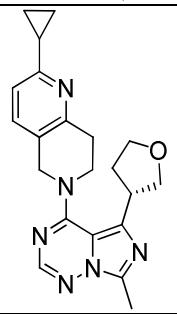
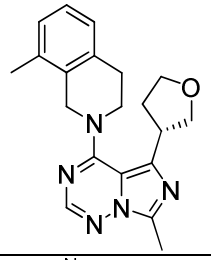
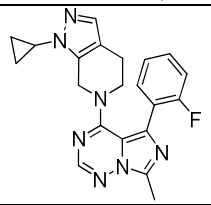
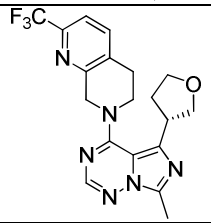
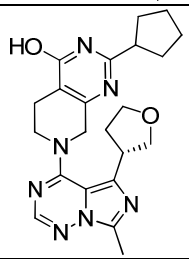
122		Método C; **C9**[13]	398.1, 400.1
123		Método B; **C6**[14]	420.1
124		Método B; **C6**[15]	406.1
125		Método B; **C6**[16]	442.1
126		Método B; **C6**[15]	420.1
127		Método B; **C17**[15]	382.1
128		Método B; **C17**[15]	385.2

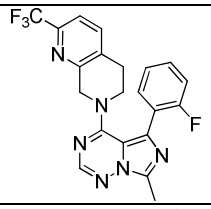
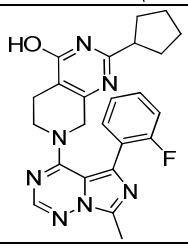
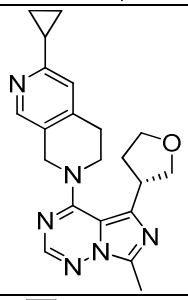
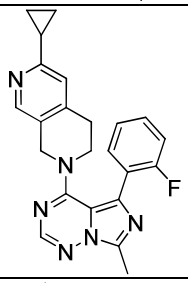
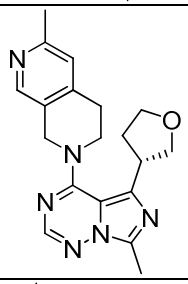
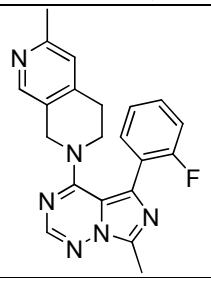
129		Método B; **C17**[15]	396.1
130		Método B; **C6**[17]	390.2
131		Método B; **C6**[18]	404.2
132		Método B; **C17**[14]	385.3
133		Método B; **C17**[18]	380.3
134		Ejemplo 2; **C17**	352.2

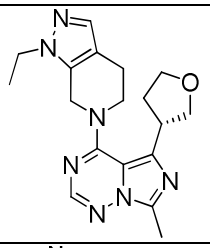
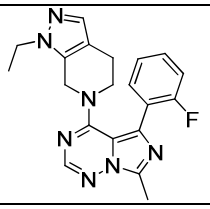
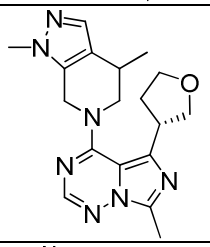
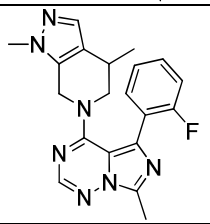
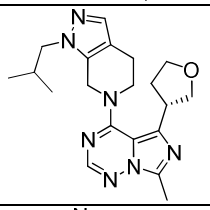
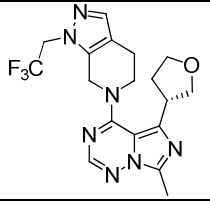
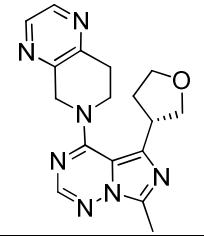
135		Ejemplo 2; **C6**[14]	432.1
136		Ejemplo 2; **C6**[19]	430.2
137		Ejemplo 2; **C17**[19]	406.3
138		Ejemplo 2; **C6**	375.3
139		Ejemplo 2; **C17**	351.3
140		Ejemplo 2; **C6**[16]	468.1

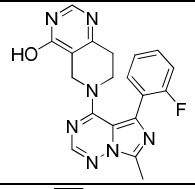
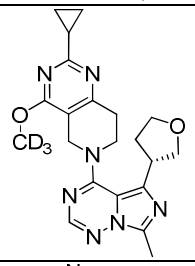
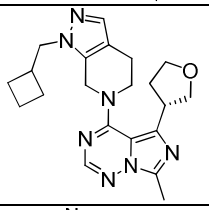
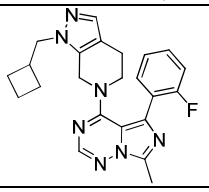
141		Ejemplo 2; **C17**[16]	444.3
142		Ejemplo 2; **C6**[15]	432.1
143		Ejemplo 2; **C17**[15]	408.2
144		Ejemplo 2; **C17**[15]	411.1
145		Ejemplo 2; **C6**[15]	435.1
146		Ejemplo 2; **C6**[15]	435.1

147		Ejemplo 2; **C6**[15]	446.1
148		Ejemplo 2; **C17**[15]	422.1
149		Ejemplo 2; **C6**[15]	446.1
150		Ejemplo 2; **C17**[15]	422.1
151		Ejemplo 2; **C6**	361.1
152		**C17**[1,20]	366.2

153		**C6**[1,20]	390.1
154		**C17**[1,21]	377.2
155		Ejemplo 2; **C17**	350.3
156		**C6, C27**[1]	390.1
157		Ejemplo 2; **C17**	405.1
158		Ejemplo 2; **C17**[14]	422.1

159		Ejemplo 2; **C6**	429.0
160		Ejemplo 2; **C6**[14]	446.1
161		Ejemplo 2; **C17**[21]	377.1
162		Ejemplo 2; **C6**[21]	401.0
163		Ejemplo 2; **C17**[21]	351.1
164		Ejemplo 2; **C6**[21]	375.0

165		Ejemplo 2; **C17**	354.1
166		Ejemplo 2; **C6**	378.0
167		Ejemplo 6; **C17**[22]	354.1
168		Ejemplo 6; **C6**[22]	378.0
169		Ejemplo 2; **C17**	382.1
170		Ejemplo 6: **C17**[23]	408.1
171		Ejemplo 6; **C17**	338.2

172		Ejemplo 1; **C6**	378.2
173		Ejemplo 2; **C17**[15]	411.1
174		Ejemplo 2; **C17**	394.2
175		Ejemplo 2; **C6**	418.3

1. El acoplamiento final se llevó a cabo usando carbonato de cesio en sulfóxido de dimetilo a 50 °C.

2. Se preparó *N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina mediante reacción de 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con dimetilamina, y luego hidrogenación para eliminar el grupo protector.

3. Véase la nota al pie 5 en la Tabla 6.

4. Se sometió 2-cloro-1,7-naftiridina a una reacción de Suzuki con ácido ciclopropilborónico; el producto se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, y luego se redujo con borohidruro de sodio para obtener 7-bencil-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina. La eliminación del grupo protector con carbonocloridato de 1-cloroetilo produjo 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina. .

5. El acoplamiento se llevó a cabo en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.

6. La 7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona se convirtió en el triazol correspondiente con oxicloruro de fósforo.

7. La estereoquímica absoluta de este intermediario o su precursor se asignó de manera arbitraria.

8. La cadena lateral de amina se preparó, o se puede preparar, de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

9. La reacción de 4-oxo-3-(trifluoroacetyl)piperidine-1-carboxilato de ter-butilo con la amidina adecuada, y la posterior eliminación del grupo protector, produjo 4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina 2-sustituida.

10. Una mezcla de **C46** y **C47** se desprotegió y se usó en la síntesis de este Ejemplo. Los regioisómeros del producto final se separaron mediante cromatografía en gel de sílice.

11. (3*E*)-3-[(dimetilamino)metiliden]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo se condensó con propan-2-ilhidrazina; la eliminación del grupo protector produjo 2-(propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina.

12. La etapa final se llevó a cabo mediante una condensación usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y *N,N*-diisopropiletilamina.

13. Se preparó 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina de manera similar a **C6** en el Ejemplo 1, utilizando 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona.

14. 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se puede preparar usando el método general de E. Kretzschmar y P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, se convirtió en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo mediante tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con el alcóxido de sodio adecuado fue seguido de eliminación hidrogenolítica del grupo protector para obtener el requisito 4-alcoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina. Los compuestos relacionados con otros grupos alquilo en la posición 2 se pueden preparar de manera similar.

15. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie14) con carbonato de cesio y el haluro de alquilo adecuado; la eliminación de benciloxicarbonilo produjo el requisito amina.

16. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 14) con cloro(difluoro)acetato de sodio y carbonato de cesio, y luego se eliminó el grupo protector, para obtener la amina.

17. Véase la nota al pie 12 en la Tabla 6.

18. 4-oxo-3-propanoilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado de manera similar a **C28** en el Ejemplo 6, se condensó con clorhidrato de etanimidamida; la

desprotección produjo el requisito 4-etil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

19. 4-cloro-2-ciclopropil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se preparó usando una vía general descrita en la nota al pie 14, se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio con catálisis de [1,2-bis(difenilfosfino)etan]dicloroníquel(II). Al momento de la desprotección, el requisito 2-ciclopropil-4-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina se aisló.

20. Se hizo reaccionar 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con metilamina; la desprotección produjo *N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina.

21. Una reacción de Suzuki entre 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina y el ácido borónico adecuado, y la posterior desprotección, produjeron la 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina 2-sustituida. Se usó una química similar para otros regioisómeros.

22. Véase la nota al pie 3 en la Tabla 6.

23. Se alquiló 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina con 1,1,1-trifluoro-2-iodoetano, luego se redujo mediante hidrogenación en óxido de platino(IV) para obtener 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 176

Inhibición de la actividad enzimática de PDE10

La capacidad de un compuesto de inhibir la actividad enzimática de PDE10 se puede demostrar mediante diversos ensayos conocidos en el arte. Los productos de los Ejemplos 1-175 se evaluaron en el ensayo descrito a continuación.

La actividad de PDE10 se midió usando un ensayo de centelleo (método a base de SPA) similar al descrito previamente por Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Se investigó la actividad relativa de los compuestos como inhibidores PDE10 analizando una cantidad fija de una enzima en presencia del compuesto de prueba y a una concentración baja del sustrato (cAMP), de manera de poder determinar la IC_{50}. Más específicamente, este ensayo utiliza un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para medir la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 de rata[1] y recombinante humana[2] mediante compuestos *in vitro* (la preparación de las enzimas se describe más adelante). El ensayo se llevó a cabo en un formato de 384 cavidades con 50 µl de amortiguador de ensayo (50 mM de TRIS pH 7,5; 1,3 mM de $MgCl_2$; 0,01% de Brij) que contenía suficiente PDE10 para convertir de 20 nM de ^{3}H-cAMP al ~20%, y un rango de inhibidores. Las reacciones se incubaron durante 30 minutos a 25 °C. La adición de 20 µl de 8 mg/ml de microesferas de SPA de silicato de itrio (PerkinElmer) detuvo la reacción. Las placas se sellaron (TopSeal, PerkinElmer), y las microesferas

se dejaron reposar durante 8 h, después de lo cual se leyeron en Trilux Microbeta durante la noche.

Preparación de enzima de [1]rata:

La secuencia codificante de PDE10 de rata (aminoácidos 24 a 794 de la secuencia con el número de acceso NM_022236.1) se amplificó de ARN cerebral total de rata y se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado por ingeniería genética para incluir una etiqueta de afinidad His6 del terminal C, a fin de facilitar la purificación, como se describe en Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. El bácmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insectos sf9 para generar una reserva viral. Para generar la pasta celular para la purificación, se infectaron células sf21 con la reserva de virus, y las células se recolectaron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta celular de insectos se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se sometió a cromatografía en agarosa Ni-NTA (Qiagen) y luego mediante Mono Q (GE Healthcare Life Sciences), como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126.

Preparación de enzima [2]humana:

La secuencia codificante PDE10A humana (aminoácidos 21 a 797 de la secuencia con el número de acceso NP_001124162.1) se sintetizó usando optimización de codones para la expresión de insectos, y se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado por ingeniería genética para incluir una etiqueta de afinidad His6 al terminal N, a fin de facilitar la purificación, como se describe en Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. El bácmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insectos sf9 para generar una reserva viral. Para generar la pasta celular para la purificación, se infectaron células sf21 con la reserva de virus, y las células se recolectaron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta celular de insectos se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se sometió a cromatografía en agarosa Ni-NTA (Qiagen), como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución de agarosa Ni-NTA que contenían PDE10A se sometieron a cromatografía en Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) en 50 mM de Tris HCl, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 10% de glicerol, 2 mM de TCEP, 1,5 mM de benzamidina, inhibidores de proteasa libres de EDTA (Roche) y 5 µM de E-64.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 8. Actividad biológica de los Ejemplos 1-175.

Número de ejemplo	PDE10 de rata IC_{50} (nm)[a]	PDE10A humana IC_{50} (nm)[a]	Nombre IUPAC
1	4,23[b]	5,93[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
2	2,95[b]	3,28	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
3	0,607[b]	0,785[b]	7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
4	0,205	0,0386	8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
5	0,299	0,427	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
6	0,364[b]	0,406[b]	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
7	8,44	N.D.[d]	6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
8	2,36[b]	3,41[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
9	0,892[c]	1,14[b]	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
10	0,560[b]	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
11	0,174[b]	0,265	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
12	0,194[b]	0,257[b]	4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
13	N.D.	7,59[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
14	1,62	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato
15	0,716[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato

16	6,55	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
17	<0,240	N.D.	7,8-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
18	0,147[b]	0,486[b]	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
19	2,04[b]	2,75	2-metoxi-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
20	1,72[b]	2,51[b]	4-[(4*S*)-1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
21	0,510[b]	0,876[b]	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
22	5,20	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
23	<5,55[b]	2,53	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
24	<3,29[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
25	1,12	1,41	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
26	<2,26[b]	N.D.	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
27	0,617	0,891	2-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
28	0,236	0,582	8-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
29	0,307	0,384[b]	3-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
30	3,52	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
31	3,73[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
32	3,74[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

33	23,3	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
34	16,5	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
35	0,123[b]	0,275	4-etoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
36	0,440	N.D.	4-(difluorometoxi)-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
37	0,177	0,277	4-metoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
38	1,78	2,92	2,4-dimetil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
39	0,193[b]	N.D.	2-ciclopropil-4-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
40	0,442	0,98	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
41	<0,175	N.D.	2-ciclopropil-4-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
42	<3,23	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
43	0,465[b]	N.D.	5-(2-fluorofenil)-4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
44	0,102[b]	0,11	4-(3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
45	3,84	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
46	1,98	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
47	0,758[b]	1,42	6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
48	<1,00	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
49	2,70	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(3-metoxifenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

50	2,25	3,27	7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
51	13,5	N.D.	6,7-dicloro-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
52	0,101[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol, sal de trifluoroacetato
53	1,79	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
54	4,52	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
55	2,19	N.D.	2-ciclopropil-6-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
56	5,34	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
57	0,364[b]	13,8	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
58	<1,16	1,12[b]	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato
59	3,10[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
60	1,35[b]	N.D.	7,8-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
61	<3,52[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
62	3,87[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
63	133[b]	N.D.	6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
64	1,18	N.D.	2-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
65	2,98	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
66	2,60	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
67	0,325	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina

68	0,895	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
69	7,30	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
70	1,52[b]	1,95	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
71	3,41	5,77[b]	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
72	0,255	0,539[b]	2-metil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
73	6,81	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
74	0,0896	0,211	2-ciclopropil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
75	3,56	6,03	2-ciclopropil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
76	22,9	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
77	30	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
78	3,89[c]	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
79	11,2[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
80	17,6[c]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
81	9,73[c]	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
82	37,2[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
83	29,7[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
84	8,10	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

85	0,556[b]	0,182	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
86	0,132[b]	0,0444	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
87	1,26[c]	N.D.	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
88	1,56	3,64	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
89	0,561	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
90	3,09	4,55[c]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
91	0,793[c]	0,61[b]	7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
92	0,997[c]	0,664	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
93	0,761[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
94	2,89	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
95	10,1	8,82	6-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
96	5,20	4,8	6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
97	9,05[c]	N.D.	6-[7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
98	11,6[b]	N.D.	4-(1-ciclopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
99	6,52	N.D.	7-metil-4-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
100	23,0	N.D.	7-metil-4-[2-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
101	0,283	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

102	3,94	N.D.	7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
103	5,13[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
104	1,08[b]	N.D.	7-metil-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
105	1,88[b]	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
106	1,44[b]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
107	0,959[b]	N.D.	4-(3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
108	0,902	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
109	1,73	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
110	20,0	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
111	6,85[b]	18,6	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
112	0,147	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
113	0,638	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
114	1,49	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
115	0,834	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
116	8,01[c]	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
117	0,336	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
118	0,943[b]	1,28[b]	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

119	0,519	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
120	0,233	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
121	1,35	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
122	2,65	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
123	1,43	N.D.	4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
124	2,71	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
125	6,4	N.D.	4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
126	1,19	N.D.	3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
127	0,484	N.D.	2,3-dimetil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
128	0,367	1,62	2-metil-3-($^{2}H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
129	0,0998	N.D.	3-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
130	1,65	2,34	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
131	0,456	0,573	4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
132	0,174	0,346	2-metil-4-[($^{2}H_3$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
133	0,370	0,625	4-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
134	2,44	4,51	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
135	1,04	1,00[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina

136	0,265	N.D.	2-ciclopropil-4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
137	0,095[b]	0,0777[b]	2-ciclopropil-4-etil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
138	0,49	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
139	0,270	0,279[b]	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
140	1,50	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
141	0,142	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
142	0,815	1,31[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
143	0,106	0,219	2-ciclopropil-3-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
144	0,0837	N.D.	2-ciclopropil-3-($^2H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
145	0,541	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-[($^2H_3$)metiloxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
146	1,14	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-($^2H_3$)metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
147	9,98	N.D.	2-ciclopropil-4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
148	0,125	0,166	2-ciclopropil-4-etoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
149	0,497	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
150	0,0697	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
151	1,01	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
152	<0,13[b]	0,333	*N*-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina

153	0,436	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina
154	0,144	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
155	0,171	N.D.	8-metil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
156	0,905	1,00	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
157	0,196	0,295	7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
158	0,227	N.D.	2-ciclopentil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido*[3,4-d*]pirimidin-4-ol
159	9,70	21,2	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
160	3,76	N.D.	2-ciclopentil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ol
161	0,163	0,468	6-ciclopropil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
162	2,16	5,21	6-ciclopropil-2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
163	1,19	1,78	6-metil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
164	3,32	5,92	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
165	0,766	1,02	4-(1-etil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
166	0,435	0,801	4-(1-etil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
167	4,47	4,11[b]	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
168	6,10	3,96	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
169	0,367[c]	0,755[b]	7-metil-4-[1-(2-metilpropil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

170	1,94[c]	2,55[b]	7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
171	2,55	N.D.	6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazina
172	11,3	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol
173	0,136	N.D.	2-ciclopropil-4-[($^{2}H_{3}$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
174	0,359	0,345	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
175	0,878	1,94	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

a. Los valores representan la media geométrica de 2 - 4 determinaciones, a menos que se indique lo contrario.

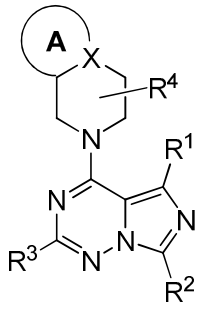
b. Los valores representan la media geométrica de ≥5 determinaciones.

c. Los valores representan una determinación única.

d. N.D. significa no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicha porción arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en

C_3-C_6 cicloalquilo, oxo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alquil-(C_3-C_6)cicloalquilo, una porción heterocíclica de 4 a 6 miembros, fenilo y bencilo;

X es representado por N o C;

R^1 está representado por C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10})arilo o una porción heterocíclica de 5 a 6 miembros, en donde dicho alquilo, arilo o porción heterocíclica pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, y -C(O)-OR^5;

R^2 y R^3 son representados, cada uno independientemente, por hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido;

R^4, si está presente, es representado opcionalmente con hasta 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y;

R^5 y R^6 son representados, cada uno opcional e independientemente, por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

2. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es metilo.

3. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^3 es hidrógeno.

4. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R^1 está representado por fenilo, que puede ser opcionalmente sustituido.
5. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anillo de fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro, metoxi y cloro.
6. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R^1 es tetrahidrofurano.
7. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde tetrahidrofurano es no sustituido.
8. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, o 3, en donde R^1 es tetrahidropirano.
9. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde tetrahidropirano es no sustituido.
10. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A, junto con X y el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de fenilo.
11. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A, junto con X y el átomo de carbono al que están unidos, forman una porción heteroarilo.
12. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno.
13. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.
14. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol.

15. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho anillo de fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo.

16. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

17. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^4 está ausente.

18. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

    i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina,

    v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

    vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;

    x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para usar como medicamento.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
PC71984A		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/IB2014/060945	23 April 2014 (23-04-2014)	2 May 2013 (02-05-2013)
Applicant		
PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   IMIDAZO-TRIAZINE DERIVATIVES AS PDE10 INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/060945

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/114222 A1 (PFIZER [US]; CHAPPIE THOMAS ALLEN [US]; HUMPHREY JOHN MICHAEL [US]; VE) 30 August 2012 (2012-08-30) pages 1-13; table 1	1-20
A	WO 2011/110545 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BARTOLOME-NEBREDA JOSE MANUEL [ES]; CON) 15 September 2011 (2011-09-15) pages 1-6; table 1	1-20
A	WO 2011/051342 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; PASTOR-FERNANDEZ JOAQUIN [ES]; BARTOLOM) 5 May 2011 (2011-05-05) pages 1-6; table 1	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent 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
18 June 2014	11/07/2014

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	Lauro, Paola

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/060945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012114222 A1	30-08-2012	AR 085304 A1	18-09-2013
		CA 2825699 A1	30-08-2012
		CN 103391941 A	13-11-2013
		CO 6751271 A2	16-09-2013
		CR 20130371 A	18-09-2013
		DO P2013000194 A	31-01-2014
		EA 201390971 A1	28-02-2014
		EP 2681218 A1	08-01-2014
		JP 2014506589 A	17-03-2014
		KR 20130132612 A	04-12-2013
		MA 34922 B1	01-02-2014
		PE 02362014 A1	14-03-2014
		SG 192576 A1	30-09-2013
		TW 201247673 A	01-12-2012
		US 2012214791 A1	23-08-2012
		US 2014066622 A1	06-03-2014
		UY 33916 A	28-09-2012
		WO 2012114222 A1	30-08-2012
WO 2011110545 A1	15-09-2011	AR 080754 A1	09-05-2012
		AU 2011226174 A1	13-09-2012
		CA 2790571 A1	15-09-2011
		CN 102791713 A	21-11-2012
		CO 6602133 A2	18-01-2013
		EA 201290878 A1	29-03-2013
		EP 2545055 A1	16-01-2013
		JP 2013521320 A	10-06-2013
		KR 20120125656 A	16-11-2012
		NZ 601931 A	31-01-2014
		SG 183524 A1	27-09-2012
		TW 201200519 A	01-01-2012
		US 2012329792 A1	27-12-2012
		WO 2011110545 A1	15-09-2011
WO 2011051342 A1	05-05-2011	AR 078841 A1	07-12-2011
		AU 2010311511 A1	10-05-2012
		CA 2778949 A1	05-05-2011
		CN 102596961 A	18-07-2012
		CO 6531468 A2	28-09-2012
		EA 201290244 A1	30-01-2013
		EP 2493889 A1	05-09-2012
		JP 2013509375 A	14-03-2013
		KR 20120102667 A	18-09-2012
		NZ 599597 A	31-05-2013
		TW 201127840 A	16-08-2011
		US 2011269752 A1	03-11-2011
		US 2012220581 A1	30-08-2012
		WO 2011051342 A1	05-05-2011

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-1-1	**Declaration: Identity of the Inventor** Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	In relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	CHAPPIE, Thomas Allen of 59 Hemlock Hill Road Carlisle, Massachusetts 01741 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	HELAL, Christopher John of 18 Elm Street Mystic, Connecticut 06355 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	KORMOS, Bethany Lyn of 46 Quincy Street #3 Somerville, Massachusetts 02143 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	TUTTLE, Jamison Bryce of 5 Jefferson Street Marblehead, Massachusetts 01945 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	VERHOEST, Patrick Robert of 23 Calvin Road Newton, Massachusetts 02460 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/818,650 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from CHAPPIE, Thomas Allen to PFIZER INC., dated 08 August 2013 (08.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from HELAL, Christopher John to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from KORMOS, Bethany Lyn to PFIZER INC., dated 13 August 2013 (13.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from TUTTLE, Jamison Bryce to PFIZER INC., dated 08 August 2013 (08.08.2013)
VIII-3-1(iv)		an assignment from VERHOEST, Patrick Robert to PFIZER INC., dated 08 August 2013 (08.08.2013)

PCT

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 08 August 2013 (08.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HELAL, Christopher John to PFIZER INC., dated 22 August 2013 (22.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KORMOS, Bethany Lyn to PFIZER INC., dated 13 August 2013 (13.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from TUTTLE, Jamison Bryce to PFIZER INC., dated 08 August 2013 (08.08.2013)
VIII-2-1(iv)		an assignment from VERHOEST, Patrick Robert to PFIZER INC., dated 08 August 2013 (08.08.2013)

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2014/060945

Thomas Allen CHAPPIE
59 Hemlock Hill Road
Carlisle,
Massachusetts 01741
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Christopher John HELAL
18 Elm Street
Mystic,
Connecticut 06355
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Bethany Lyn KORMOS
46 Quincy Street #3
Somerville,
Massachusetts 02143
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Jamison Bryce TUTTLE
5 Jefferson Street
Marblehead,
Massachusetts 01945
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Patrick Robert VERHOEST
23 Calvin Road
Newton,
Massachusetts 02460
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

PC71984A

DERIVADOS DE TRIAZINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de triazina, a su uso como inhibidores de PDE10, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

Antecedentes de la invención

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares que participan en la hidrólisis de los nucleótidos monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en sus respectivos monofosfatos de nucleótido. Los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP se sintetizan mediante adenililo y guanililo ciclasa, respectivamente, y funcionan como mensajeros secundarios en las distintas vías celulares.

Los cAMP y cGMP funcionan como mensajeros intracelulares secundarios que regulan una amplia variedad de procesos intracelulares, en particular, en neuronas del sistema nervioso central. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP- y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas que participan en la regulación aguda de las transmisiones sinápticas, así como en la diferenciación y la supervivencia neuronal. La complejidad de la señalización del nucleótido cíclico es indicada por la diversidad molecular de las enzimas que participan en la síntesis y degradación de cAMP y cGMP. Existen al menos diez familias de adenililo ciclasas, dos de guanililo ciclasa y once de fosfodiesterasas. Además, se sabe que hay diferentes tipos de neuronas que expresan múltiples isozimas de cada una de estas clases, y hay pruebas suficientes de compartimentalización y especificidad de función de las diferentes isozimas en una neurona determinada.

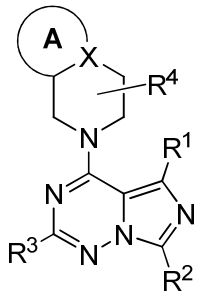
Un mecanismo principal de regulación de la señalización del nucleótido cíclico es el catabolismo de nucleótido cíclico catalizado por fosfodiesterasa. Existen 11 familias conocidas de PDE, codificadas por 21 genes diferentes. Generalmente, cada gen produce múltiples variantes de empalme que contribuyen también con la diversidad de las isozimas. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente según la especificidad del sustrato de nucleótido cíclico, los mecanismos de regulación y la sensibilidad a los inhibidores. Asimismo, las PDE se expresan de manera diferente en todo el organismo, lo que incluye el sistema nervioso central. Como resultado de estas distintas actividades enzimáticas y localizaciones, las diferentes isozimas PDE pueden

cumplir distintas funciones fisiológicas. Por otra parte, los compuestos que pueden inhibir selectivamente las diferentes familias o isozimas PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, menos efectos secundarios o ambos. Las secuencias PDE10 se identificaron mediante el uso de bioinformática e información de secuencias de otras familias génicas de PDE (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney et al., Gene 234:109-117, 1999; Soderling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). La familia génica de PDE10 se distingue en función de su secuencia de aminoácidos, sus propiedades funcionales y su distribución de tejidos. El gen PDE10 humano es grande, presenta más de 200 kb y hasta 24 exones que codifican cada una de las variantes de empalme. La secuencia de aminoácidos se caracteriza por dos dominios GAP (que se unen a cGMP), una región catalítica, y terminales N y C alternativamente empalmados. Son posibles numerosas variantes de empalme, porque al menos tres exones alternativos codifican los terminales N y dos exones codifican los terminales C. PDE10 es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza cAMP y cGMP; los valores de K_m para cAMP y cGMP son 0,05 y 3,0 micromolar, respectivamente. Además de las variantes humanas, se aislaron distintas variantes con alta homología de tejidos de rata y ratón.

Inicialmente, los transcriptos de ARN de PDE10 se detectaron en testículos y cerebros humanos. El análisis inmunohistoquímico posterior reveló que los niveles más altos de PDE10 se expresan en los ganglios basales. Específicamente, las neuronas estriatales en el tubérculo olfatorio, el núcleo caudado y núcleo accumbens son enriquecidas en PDE10. La distribución de tejidos de PDE10 indica que los inhibidores de PDE10 se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, en neuronas que comprenden los ganglios basales, y por lo tanto serían útiles para tratar diversas afecciones neuropsiquiátricas que involucran los ganglios basales, tales como enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo y similares.

Síntesis de la invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de PDE10. Estos compuestos, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden describir mediante la Fórmula I a continuación:



I

en donde:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma una porción (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde la porción arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en C_3-C_6 cicloalquilo, oxo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alquil-(C_3-C_6)cicloalquilo, una porción heterocíclica de 4 a 6 miembros, fenilo y bencilo;

X es representado por N o C;

R^1 es representado por C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10})arilo o una porción heterocíclica de 5 a 6 miembros, en donde el alquilo, el arilo o la porción heterocíclica se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5 y -C(O)-OR^5;

R^2 y R^3 son representados, cada uno independientemente, por hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido;

R^4, si está presente, es representado opcionalmente con hasta 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y;

R^5 y R^6 son representados, cada uno opcional e independientemente, por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

Los compuestos de la Fórmula I son inhibidores de PDE10 y, por ende, se pueden usar para el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en donde la inhibición de PDE10 proporcione un efecto beneficioso. Debido al alto nivel de expresión de PDE10 dentro del cerebro, los compuestos se pueden usar en el tratamiento de varios trastornos neurológicos, tales como esquizofrenia, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia, manía, toxicomanía, etc.

A fin de simplificar la administración, los compuestos generalmente se mezclan con al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico y se formulan en una forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de tales formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas y soluciones/suspensiones para la ingestión oral. Otros ejemplos incluyen soluciones/suspensiones para inyección, aerosoles para inhalación, parches para administración tópica, etc.

Descripción detallada de la invención

Los títulos de este documento tienen como única finalidad facilitar la revisión del lector. No deben interpretarse como limitantes de la invención ni las reivindicaciones.

Definiciones y ejemplificaciones

Como se usan en la presente solicitud, lo que incluye las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, a menos que se indique específicamente lo contrario. El plural y el singular se usan indistintamente, a excepción de cuando se indica la cantidad:

a. "Halógeno" se refiere a un átomo de cloro, flúor, yodo o bromo.

b. "C_1-C_6 alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc.

c. "C_1-C_6 alquilo, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Tal grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido, en cuyo caso hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son, cada uno independientemente, representados por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

d. "C_1-C_6 alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.

e. "C_1-C_6 alcoxi, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc. Dicho grupo alcoxi puede ser opcionalmente sustituido, en cuyo caso hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno como se definieron anteriormente.

f. "(C_6-C_{10})arilo" significa un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, etc.

g. "Porción heteroalilo de 5 a 10 miembros" se refiere a una porción aromática monocíclica o policíclica de anillos fusionados que contiene uno o más miembros del anillo de heteroátomo (átomos formadores de anillos), cada uno independientemente seleccionado de O, S y N, en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillos, que incluyen de 1 a 9 átomos de carbono, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillos, que incluyen de 1 a 3 heteroátomos o aquellos con 6 átomos formadores de anillos que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos fusionados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros que incluyen de 1 a 4 heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridinilo, 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), benzotienilo, benzofurilo, indolilo, etc.

h. "Porción heteroarilo de 5 a 6 miembros" se refiere a una porción aromática monocíclica que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno. En una forma de realización más específica, heteroarilo de 5 a 6 miembros se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre. Los ejemplos de tales porciones heteroarilo incluyen, entre otras, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), furilo, tienilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo) y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo).

i. "C_3-C_6 cicloalquilo" se refiere a una porción ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

j. "Porción heterocíclica de 4 a 6 miembros" se refiere a cualquier anillo de 4

miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5-miembros tiene de 0 a 1 enlace doble, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 enlaces dobles. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona a un anillo de benceno, a un anillo de ciclohexano o ciclopentano o a otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

k. "Porción heterocíclica de 5 a 6 miembros" se refiere a un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno; átomo de 1 oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5-miembros tiene de 0 a 1 enlace doble, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 enlaces dobles. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se fusiona a un anillo de benceno, a un anillo de ciclohexano o ciclopentano o a otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

l. "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la Fórmula I que, cuando se administra a un paciente, proporciona el efecto deseado; es decir, inhibir una enzima PDE10, disminuir los síntomas de la enfermedad o el trastorno del paciente, disminuir la velocidad del progresión de la enfermedad o el trastorno, prevenir la aparición de la enfermedad o el trastorno, etc.

m. “Paciente” se refiere a animales de sangre caliente, tales como cobayos, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, chimpancés y seres humanos;

n. “Tratamiento” se refiere a la capacidad de los compuestos para mitigar, aliviar o ralentizar el avance de la enfermedad (o el trastorno) del paciente o cualquier daño tisular asociado a la enfermedad o el trastorno.

o. “Aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que la sustancia o la composición deben ser química y/o toxicológicamente compatibles con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el mamífero que se trata con ellos.

p. “Compuestos de la Fórmula I”, “Fórmula I”, “compuestos de la invención”, etc., se usan de manera indistinta en la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

Los compuestos de la Fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden producirse en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de tales compuestos, así como compuestos racémicos y mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros de aquellos.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I incluyen sales de adición ácida y básica de estos. Las sales de adición ácida adecuadas se forman de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otros, las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, formiato, fumarato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, metansulfonato, metilsulfato, naftalato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, tartrato, *p*-toluensulfonato, trifluoroacetato, etc.

Las sales de adición básica adecuadas se forman de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, entre otros, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, estaño, trometamina, zinc, etc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para obtener una reseña de sales adecuadas, véase *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use* by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos

de la Fórmula (**I**) se pueden preparar mediante uno o más de los siguientes tres métodos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula (**I**) con el ácido o la base deseados;

(ii) retirar un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de la Fórmula I, o abrir el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, mediante el uso del ácido o de la base adecuados; o

(iii) convertir una sal del compuesto de la Fórmula I en otra mediante la reacción con un ácido o una base adecuados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

En general, las tres reacciones se realizan en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante la evaporación del solvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar de totalmente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material no tiene un orden de largo alcance a nivel molecular y, según la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. En general, los materiales no tienen patrones de difracción de rayos X característicos y, si bien exhiben las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Luego del calentamiento, se produce un cambio de propiedades sólidas a líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, en general de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y produce un patrón de difracción de rayos X particular con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, en general de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en forma no solvatada y solvatada. El término 'solvato' se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se usa cuando el solvente es agua.

Un sistema de clasificación de hidratos orgánicos aceptado en la actualidad es

aquel que define hidratos de sitios aislados, de canales o coordinados por iones metálicos; véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales en red donde están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados por ion de metal, las moléculas de agua se unen al ion de metal. Cuando el solvente o el agua se ligan estrechamente, el complejo tiene una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se ligan débilmente, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, lo habitual es la ausencia de estequiometría.

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como 'termotrópico', y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal como -COO-Na+, -COO-K+ o -SO3-Na+) o no iónico [tal como -N-N+(CH3)3]. Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4.ª edición (Edward Arnold, 1970).

En adelante, todas las referencias a compuestos de la Fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de aquellos, y a solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de las sales de aquellos.

Como se indicó, los denominados 'profármacos' de los compuestos de la Fórmula I también se encuentran dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de los compuestos de la Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica se pueden convertir, cuando se los administra en el cuerpo, en compuestos de la Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Esos derivados se denominan 'profármacos'. [Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series ((T. Higuchi and V. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug

Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la Fórmula I por ciertas porciones conocidas por los expertos en el arte como 'pro-porciones', como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs' de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

(i) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad del ácido carboxílico (-COOH), un éster de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del ácido carboxílico del compuesto de la Fórmula (I) se reemplaza por (C_1-C_6)alquilo;

(ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad del alcohol (-OH), un éter de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde el hidrógeno de la funcionalidad del alcohol del compuesto de la Fórmula I se reemplaza por (C_1-C_6)alcanoiloximetilo; y

(iii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR, en donde R ≠ H), una amida de aquel, por ejemplo, un compuesto en donde, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la Fórmula I se reemplazan por (C_1-C_6)alcanoílo.

También se incluyen en el alcance de la invención los metabolitos de compuestos de la Fórmula I, es decir, compuestos formados in vivo al momento de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, entre otros:

(i) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de aquel (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxi de aquel (-OR -> -OH);

(iii) en donde el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario de aquel (-NR^5R^6 -> -NHR^5 o –NHR^6);

(iv) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario de aquel (-NHR^5 -> -NH_2);

(v) en donde el compuesto de Fórmula I contiene una porción fenilo, un derivado de fenol de aquel (-Ph -> -PhOH);

(vi) en donde el compuesto de la Fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico de aquel (-$CONH_2$ -> COOH) y;

(vii) en donde el compuesto contiene un átomo de nitrógeno aromático o una función de amina alifática terciaria, un derivado de *N*-óxido de aquel.

Los compuestos de la Fórmula I que tienen un átomo de nitrógeno en un grupo funcional de amina terciaria se pueden sustituir adicionalmente con oxígeno (es decir, un *N*-óxido).

Los compuestos de la Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales se pueden interconvertir mediante una barrera de poca energía, se puede producir el isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Esto puede adoptar la forma de tautomerismo protónico en los compuestos de la Fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en los compuestos que contienen una porción aromática. Por lo tanto, un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, los isómeros geométricos y las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula (I), que incluyen compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de estos. También se incluyen sales de adición ácida o básica, en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional. Las técnicas convencionales para la preparación/el aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) mediante el uso, por ejemplo, de cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de la Fórmula I contenga una porción ácida o básica, una base o un ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional, y uno o ambos de los diastereoisómeros se pueden convertir en los enantiómeros puros

correspondientes por medios conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

Cuando se cristaliza un racemato, es posible que se produzcan dos tipos diferentes de cristales. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado, en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un enantiómero simple. Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte —véase, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds* de E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa atómico diferentes de la masa atómica o del número de masa atómico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen, entre otros, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, de carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, de cloro, tal como ^{36}Cl, de flúor, tal como ^{18}F, de yodo, tal como ^{123}I e ^{125}I, de nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, de oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, de fósforo, tal como ^{32}P, y de azufre, tal como ^{35}S.

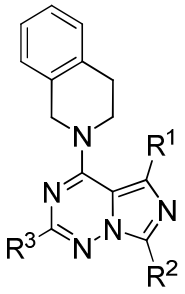
Ciertos compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de tejido en sustratos y/o fármacos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{15}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. Los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el solvente de la cristalización se

puede sustituir isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, DMSO-d_6. En general, los compuestos de la Fórmula I etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos mediante el uso de reactivos adecuados etiquetados de manera isotópica en lugar de los reactivos no etiquetados que se usaron previamente.

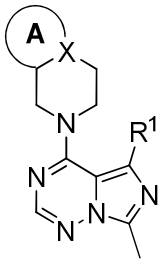
Cualquier referencia a los compuestos de la invención incluye los compuestos, sus sales, polimorfos, solvatos, hidratos, estereoisómeros, metabolitos, profármacos, versiones etiquetadas de manera isotópica de los compuestos, formas deuteradas de los compuestos, las formas PET de los compuestos, etc.

Como se indicó anteriormente, todos los compuestos de la Fórmula I contienen una porción triazina en donde la posición 4 se sustituye con una porción piperidina o piperazina fusionada a un anillo A. Como se describió anteriormente, A, junto con X y el átomo de carbono al cual está unido, puede formar una porción heteroarilo de 5 a 10 miembros o una porción arilo de 6 a 10 miembros. Para mayor claridad, X y el átomo de carbono al cual A se une deben incluirse en el total numérico. Por ejemplo, si X es C, y A forma una porción arilo de 6 miembros (es decir, fenilo), será representado por la siguiente estructura Ia



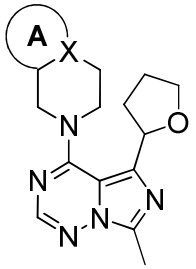
Ia

En una forma de realización más específica de la invención, como se indica a continuación en la Fórmula Ib, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A, X y R^1 son como se definieron anteriormente en la Fórmula I.

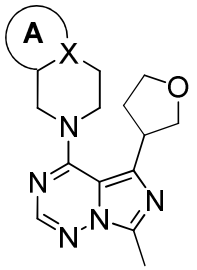


Ib

En otra forma de realización de la invención, como se muestra en las Fórmula Ic y Ic' inmediatamente a continuación:



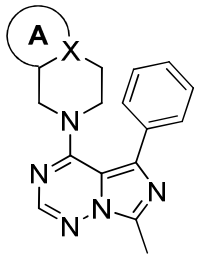
Ic



Ic'

R^1 es representado por una porción tetrahidrofurano como se indica, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A y X son como se definen en la Fórmula I. En una forma de realización más específica de los compuestos de las Fórmulas Ic y Ic', la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma un anillo de fenilo, que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo. En una forma de realización más específica de los compuestos de las Fórmula Ic y Ic', la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma una porción heteroarilo seleccionada del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol, en donde la porción heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

En otra forma de realización de la invención, como se muestra en la Fórmula Id inmediatamente a continuación:



Id

R^1 es representado por un fenilo, como se indica, que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro, metoxi y cloro, R^2 es representado por metilo, R^3 es representado por hidrógeno, y R^4 está ausente. A y X son cada uno como se definen en la Fórmula I. En una forma de realización más específica de los compuestos de la Fórmula Id, la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma un anillo de fenilo que se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo. De manera alternativa, la combinación de A, X y el átomo de carbono al cual está unido forma una porción heteroarilo seleccionada del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol, en donde la porción heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

Una forma de realización más específica de la invención es el grupo de compuestos (o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico) especificado a continuación:

i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina,

v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;

x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina.

Síntesis

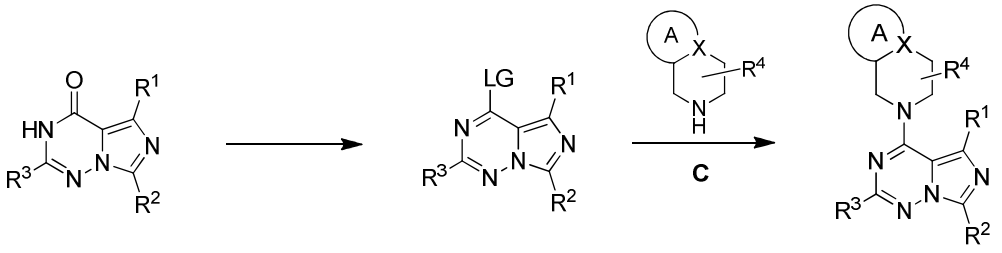
Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar mediante varios métodos análogos conocidos en el arte. Los esquemas de reacción presentados a continuación ilustran métodos alternativos para preparar estos compuestos. Otros, que incluyen sus modificaciones, serán evidentes para los expertos en el arte. Cualquier referencia a una entidad adecuadamente sustituida se refiere a una que contiene los mismos sustituyentes relevantes que aquella que se desea en el producto final, o una entidad protegida que se puede convertir fácilmente en la porción deseada. Esto se ilustra adicionalmente a continuación.

Generación de compuestos de la Fórmula I

Un enfoque de síntesis potencial para generar compuestos de la Fórmula **I** del Intermediario **A** de imidazotriazina se muestra en el Esquema 1. La imidazotriazinona adecuadamente sustituida (es decir, R^1, R^2 y R^3 están representados por la misma porción que se desea en el producto final o una variante protegida de aquella) se trata con un exceso de oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para generar el Intermediario **B**, en donde el grupo saliente (LG) de la reacción posterior S_NAr es un cloruro. De manera alternativa, el precursor S_NAr se puede capturar con 1*H*-1,2,4-triazol para un grupo saliente. Este Intermediario **B** se puede sintetizar mediante el tratamiento de la imidazotriazinona **A** adecuada con un exceso de oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol y base (tal como trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) a temperaturas de 0 °C a 200 °C. El grupo saliente (LG) de **B** se puede desplazar en condiciones de S_NAr agitando con una amina **C** adecuadamente sustituida (es decir, A, X y R^4 son representados por la misma porción como en el producto final, o una variante protegida de este) en

presencia de una base (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) en un solvente adecuadamente inerte a temperaturas de 20 °C a 200 °C para elaborar los compuestos de la Fórmula I.

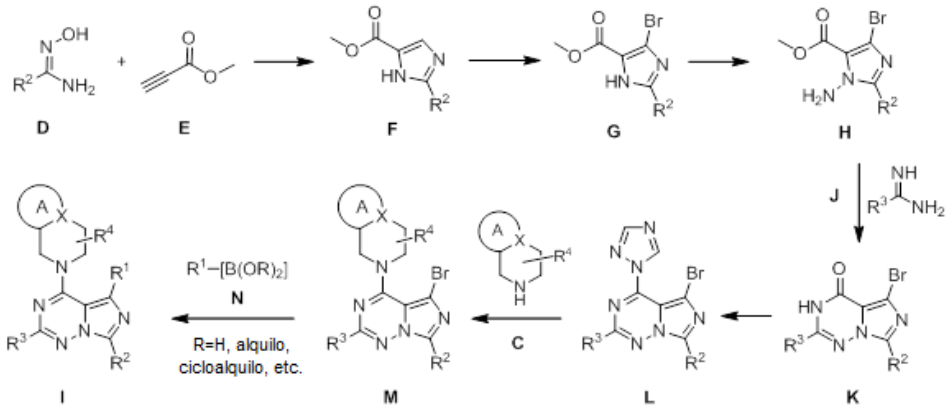
Esquema 1



Una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula I se muestra en el Esquema 2. Una *N'*-hidroxiimidoformamida **D** adecuadamente sustituida (es decir, R^2 es representado por la misma porción que en el producto final) y metilpropiolato **E** se agitan en un solvente adecuado y se calientan a temperaturas elevadas hasta que la reacción de ciclización para formar el Intermediario **F** de imidazol está completa. Un ejemplo de una transformación similar se describe Paul et al., *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1704-1716. El imidazol **F** resultante se bromina con una fuente de bromo electrofílica, tal como bromo (Br_2), *N*-bromosuccinimida (NBS), etc., en un solvente adecuado generalmente a temperaturas $\leq$20 °C para obtener Intermediarios representados por **G**. Bromoimidazol **G** se puede *N*-aminar usando una base adecuadamente fuerte y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de *O*-benzoilhidroxilamina (Parlanti et al., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3821-3824), o ácido hidroxilamin-*O*-sulfónico, en un solvente adecuado a temperaturas menores a 20 °C. El imidazol **H** aminado resultante, en primer lugar, se condensa con una imidoformamida **J** adecuadamente sustituida (es decir, R^3 es representado por la misma porción que se desea en el producto final) a temperaturas elevadas; luego una ciclización intramolecular espontánea produce la imidazotriazinona **K** brominada. El carbonilo de la imidazotriazinona **K** se transforma en el 1,2,4-triazol colgante, a fin de preparar el núcleo de los desplazamientos nucleofílicos mediante reacciones de S_NAr. Esta transformación fue descrita anteriormente por Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999)* **1985**, (3), 621-630. El triazol colgante se incorpora mediante el tratamiento del núcleo de triazinona **K** con oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario **L**. El Intermediario **L** se somete fácilmente a reacciones S_NAr luego del tratamiento con

aminas adecuadamente sustituidas **C** usando una amplia variedad de solventes (tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tolueno, etc.), bases (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.), y temperaturas (20 °C a 150 °C). Los compuestos finales de la Fórmula I se pueden generar mediante la instalación mediada por metales de transición (reacción Suzuki) de un grupo alquilo o arilo. Generalmente, la reacción Suzuki emplea un material de inicio, halogenado, que se trata con una cantidad catalítica de una fuente de paladio, un arilo adecuadamente sustituido o un éster o ácido arilborónico **N** (es decir, R^1 es representado por la misma porción que se desea en el producto final o una variante protegida de aquella), y una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Se publicaron reseñas detalladas de esta química; véanse N. Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483 y Heravi et al., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178.

Esquema 2

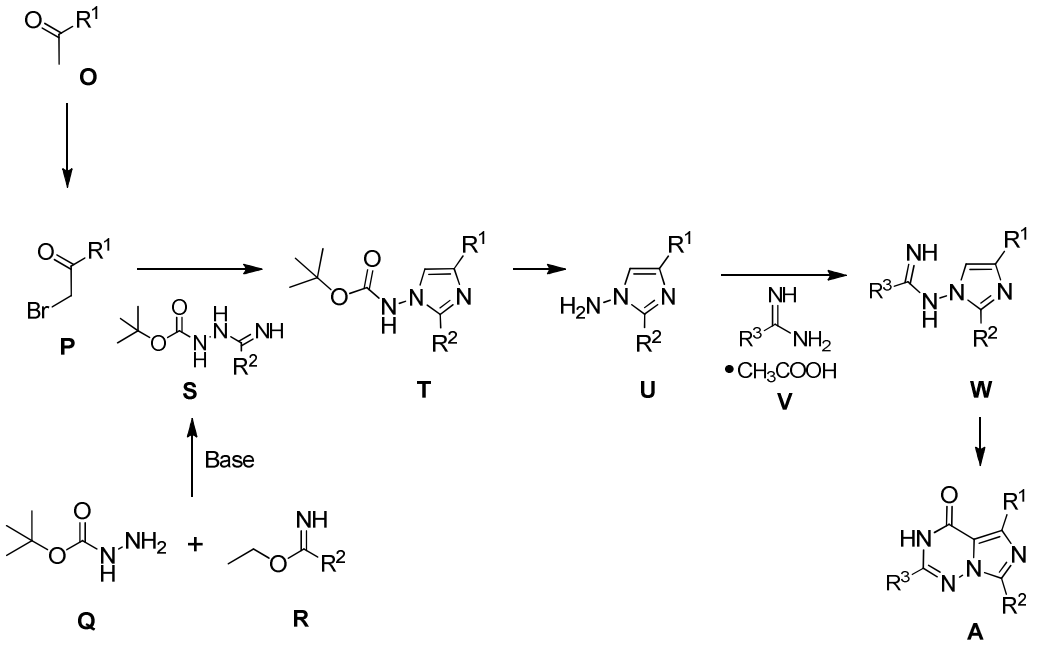


Generación de intermediarios de triazinona sustituida

El Esquema 3 describe una posible vía de síntesis para obtener el Intermediario de imidazotriazinona descrita mediante **A**, en donde R^1 es arilo o heteroarilo como se definió anteriormente. La condensación de una α-bromoacetofenona **P** con el Intermediario **S** genera una 4-fenil-1*H*-imidazol-1-amina sustituida protegida por Boc **T**. El material de inicio α-bromoacetofenona **P** está disponible en el comercio o se prepara mediante la bromination de una acetofenona adecuadamente sustituida **O**, mientras que el Intermediario **S** de amidrazona protegido por Boc se genera en condiciones básicas de hidrazincarboxilato de *ter*-butilo **Q** y un imidoato de etilo adecuadamente sustituido **R**. La eliminación de Boc del Intermediario **T** se logra en condiciones ácidas para generar el Intermediario **U**. Una reseña detallada de la eliminación de Boc es descrita por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. El Intermediario **U** se condensa con una sal de imidamida adecuadamente

sustituida **V** en un solvente no nucleofílico polar adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener Intermediarios representados por la estructura **W**. La imidazotriazinona **A** se puede formar mediante la adición de un equivalente de carbonilo, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CTI), etc., hasta obtener una mezcla preformada de Intermediario **W** y una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Una química similar a la del Esquema 3 fue descrita por Helal et al., Imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazines for the Treatment de Neurological Diseases, US 20120214791 A1.

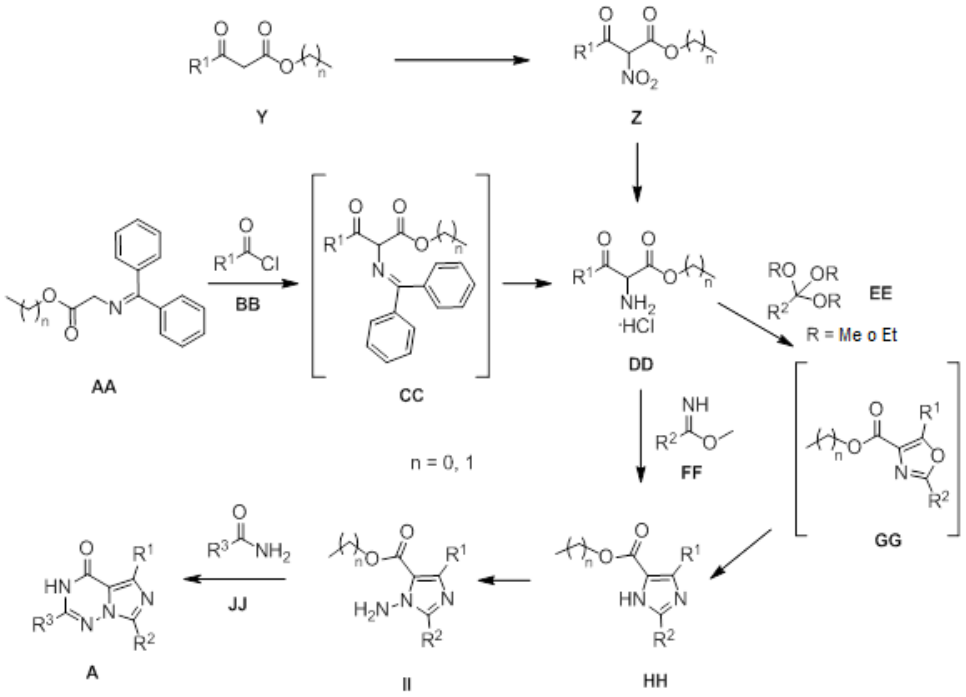
Esquema 3



El Esquema 4 describe una posible secuencia de síntesis para generar Intermediarios de imidazotriazinona **A**. Un método para generar el Intermediario clave **DD** comienza con el 3-cetoéster **Y** disponible en el comercio. El tratamiento de 3-cetoéster **Y** con un reactivo nitrante, tal como nitrito de sodio, y un catalizador ácido, tal como ácido acético, ya sea puro o con un solvente adecuado, a temperaturas menores a 20 °C puede producir el Intermediario **Z**. El Intermediario **Z** se puede reducir hasta obtener la amina deseada **DD** a través de una reacción de hidrogenación. Esta transformación se produce sometiendo el Intermediario nitro **Z** a un catalizador de metal (generalmente, paladio sobre un soporte de carbón) a presión atmosférica o superior de hidrógeno en un solvente adecuadamente inerte a temperaturas de alrededor de 20 °C para proveer el Intermediario **DD** deseado. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de reactivos que aceleran el proceso de reducción, tales como catalizadores

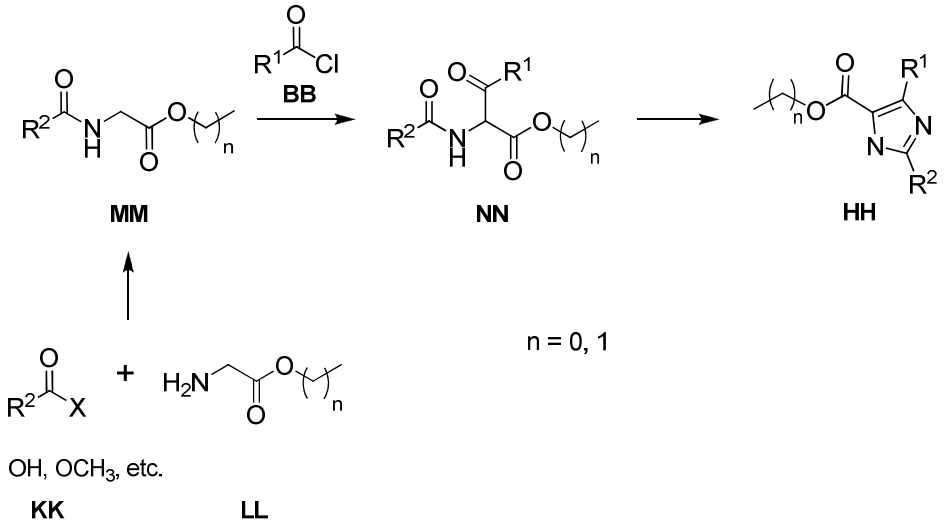
ácidos y cloruros ácidos. Una reseña de la generación de aminas mediante procesos de reducción se puede encontrar en Schilling, Kirk-Othmer Enciclopedia of Chemical Technology (5.ª edición) **2004**, *2*, 476-498. Una síntesis alternativa de compuestos **DD** se lleva a cabo a través de un derivado de glicina protegida, tal como la glicina protegida por benzhidrilo **AA** disponible en el comercio. La glicina protegida **AA** se desprotona mediante el tratamiento con una base adecuadamente fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), etc., en un solvente adecuado a temperaturas de -78 °C a 20 °C; este anión luego se agrega a un cloruro ácido adecuadamente sustituido **BB** en un solvente adecuado a temperaturas de <20 °C. El Intermediario **CC** de dicarbonilo protegido por α-amino resultante se trata *in situ* con ácido acuoso, tal como una solución de ácido clorhídrico 1 M a 6 M, durante un período que varía de 15 min a varias horas a 20 °C. La sal de clorhidrato de α-amino-β-dicarbonilo **DD** resultante se agita con un imidoato adecuadamente sustituido **FF** en condiciones básicas de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario de imidazol **HH**. De manera alternativa, el Intermediario **DD** se puede transformar en el Intermediario **HH** a través de un proceso en donde el Intermediario de oxazol **GG** se genera mediante el tratamiento de **DD** con un ortoéster de trietilo o trimetilo adecuadamente sustituido **EE** en el solvente alcohólico adecuado a 20 °C. El Intermediario de oxazol **GG** se puede tratar *in situ* con una fuente de amina (acetato de amonio, formiato de amonio, cloruro de amonio, etc.) en presencia de un catalizador ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o con un solvente adecuado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C, para obtener el imidazol **HH**. **HH** puede ser *N*-aminado usando una base y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de O-benzoilhidroxilamina o ácido hidroxilamin-O-sulfónico, en un solvente adecuado para obtener **II**. Esta transformación fue descrita anteriormente por Heim-Riether et al., A Novel Method for the Synthesis of Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ones. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 7331-7337. El Intermediario *N*-aminado **II** resultante se puede ciclizar hasta obtener el Intermediario **A** de imidazotriazinona agitando en presencia de la amida **JJ** adecuadamente sustituida a temperaturas de 20 °C y superiores.

Esquema 4



En el Esquema 5, se representa un método alternativo para la generación del Intermediario **HH**. Un éster de glicina **LL** se acila con un ácido adecuadamente sustituido, ácido activado, cloruro ácido o éster **KK** para generar un Intermediario **MM** acilado, o se puede utilizar un éster de glicina acilada adecuadamente sustituida disponible en el comercio **MM**. El compuesto **MM** puede ser C-acilado mediante el tratamiento con un ácido **BB** activado adecuadamente sustituido, tal como cloruro ácido, en presencia de un imidazol, un ácido Lewis, tal como tetracloruro de titanio, y una base, tal como tri-*n*-butilamina en un solvente adecuado a temperaturas generalmente inferiores a 20 °C para obtener los compuestos representados por el Intermediario **NN**. Algunos ejemplos de esta química fueron descritos anteriormente por Honda et al., WO 2008041571 y Misaki et al., *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 2854-2855. La ciclización del Intermediario **NN** mediante la adición de una fuente de amina (acetato de amonio, cloruro de amonio, etc.) y un ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o en presencia de un solvente aceptable, a temperaturas elevadas da como resultado la formación del Intermediario **HH** deseado.

Esquema 5



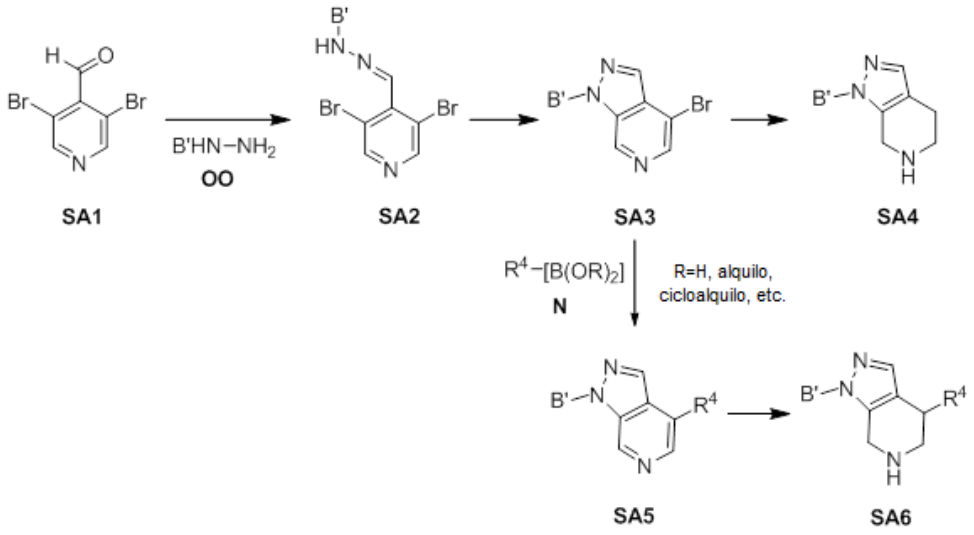
Generación de las aminas C sustituidas

En los siguientes esquemas 6-18, B' representa el sustituyente correspondiente en la porción A que se desea en el producto final (o una variante protegida de aquel).

El Esquema 6 ilustra una posible preparación de aminas, tales como **SA4** y **SA6**. El aldehído de inicio **SA1** se puede hacer reaccionar con hidrazina, o una hidrazina adecuadamente sustituida **OO**, en un solvente adecuado, tal como alcohol de isopropilo a temperaturas de 20 °C a 200 °C para formar hidrazonas, tales como **SA2**. Los Intermediarios **SA2** de hidrazona se pueden ciclizar en condiciones básicas a temperaturas elevadas para obtener compuestos **SA3** de pirazol. Por ejemplo, el tratamiento de **SA2** con hidruro de sodio en tetrahidrofurano a reflujo produce **SA3**. Se describieron transformaciones similares en WO 2009/074360. Se puede reducir el anillo de piridina de los compuestos **SA3** para obtener las aminas representadas por la estructura **SA4** mediante la exposición a catalizadores de metal, tales como platino a una presión de atmosférica a 100 psi de hidrógeno en un sistema de solventes adecuadamente inertes con una fuente ácida a temperaturas de 20 °C a 50 °C. El Intermediario **SA3** también puede producir compuestos, tales como **SA5**, mediante una reacción Suzuki catalizada con metal (generalmente, paladio) para instalar grupos alquilo o arilo R^4 (generalmente de los ésteres o ácidos alquilborónicos o arilborónicos **N**). Una reseña de las condiciones de reacción estándares se puede encontrar en N. Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483. El Intermediario **SA5** se puede reducir hasta obtener un Intermediario racémico **SA6** de acuerdo con las condiciones de reducción del anillo de piridina descritas en la transformación del

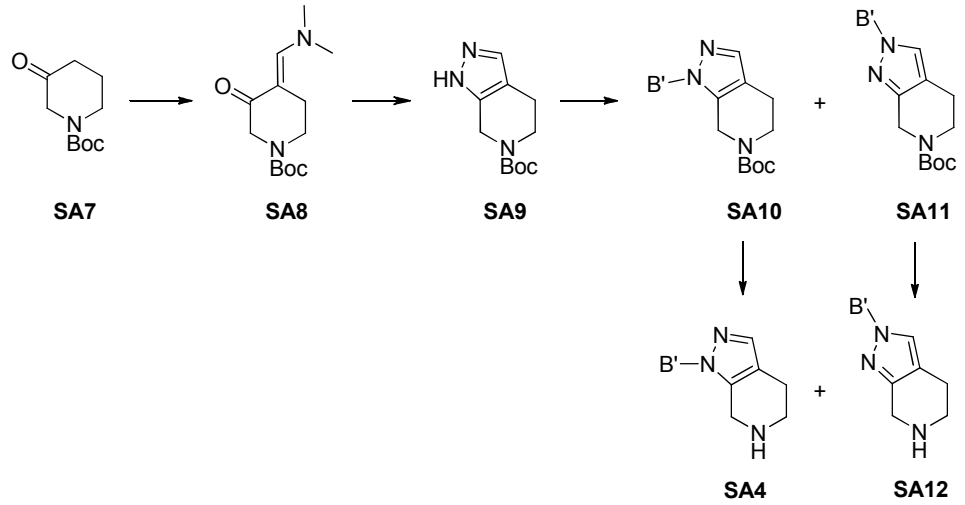
Intermediario **SA3** en el Intermediario **SA4**. El racemato **SA6** se puede separar en sus enantiómeros constituyentes mediante métodos de separación quiral estándares.

Esquema 6



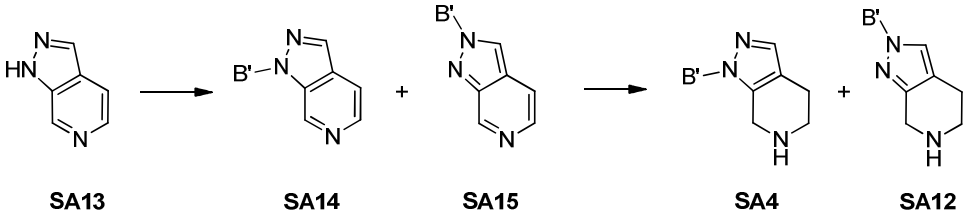
En el Esquema 7, se representa una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula **SA4** y sus regioisómeros **SA12**. La 3-piperidinona protegida por Boc **SA7** se puede convertir en enamina **SA8** mediante el tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal a temperaturas elevadas como se describe en US 2007167426. El tratamiento de **SA8** con hidrazina en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C da como resultado el Intermediario **SA9**. **SA9** puede ser *N*-alquilado en el anillo de pirazol mediante la reacción con los haluros de alquilo adecuados en condiciones básicas en un solvente adecuado y a una amplia variedad de temperaturas. Cuando el sustituyente (B') es un grupo ciclopropilo o arilo, el tratamiento de **SA9** con el éster o ácido borónico adecuado en presencia de oxígeno, una fuente de cobre, tal como $Cu(OAc)_2$, y un ligando de cobre, tal como 2,2'-bipiridina en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C da como resultado una mezcla de compuestos de las Fórmulas **SA10** y **SA11**. Las mezclas regioisoméricas de **SA10** y **SA11** se puede separar usando métodos cromatográficos. La desprotección del grupo Boc se puede lograr mediante el tratamiento de **SA10** y **SA11** con ácidos, tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, puro o en un solvente adecuadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 100 °C para obtener las aminas **SA4** y **SA12**, respectivamente. La eliminación de Boc está descrita detalladamente por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 7



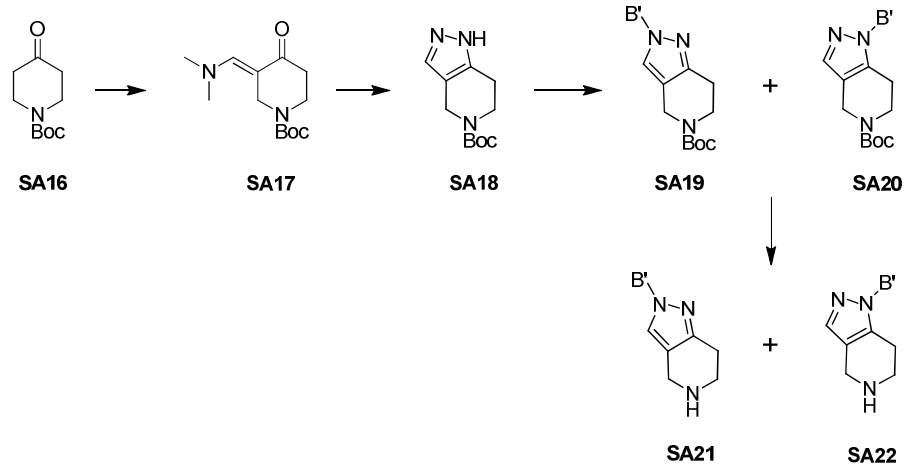
El Esquema 8 ilustra una vía alternativa para obtener los compuestos de las Fórmulas **SA4** y **SA12**. 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (**SA13**) disponible en el comercio se puede sustituir opcionalmente con grupos alquilo descritos en el Esquema 7 para obtener compuestos de las Fórmulas **SA14** y **SA15**. El anillo de piridina se puede reducir en condiciones similares a las de la reducción del anillo de piridina descrita en el Esquema 6 para la síntesis de los Intermediarios **SA4** y **SA6**. Los regioisómeros de 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-*c*]piridina resultantes **SA4** y **SA12** se pueden separar mediante métodos cromatográficos estándares.

Esquema 8



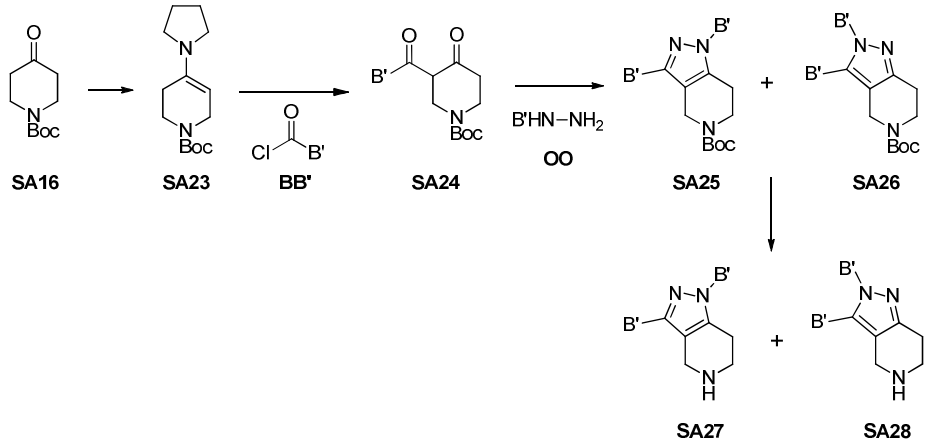
Las 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-*c*]piridinas de las Fórmulas **SA21** y **SA22** se pueden preparar como se indica en el Esquema 9. La síntesis del Intermediario **SA18** de **SA16** a través de **SA17** se describió en US 2007/0232600. El Intermediario **SA18** se puede sustituir opcionalmente para proporcionar **SA19** y **SA20** usando la química descrita en la síntesis de los Intermediarios **SA10** y **SA11** en el Esquema 7. El grupo Boc se puede eliminar en condiciones ácidas, como lo describió Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 9



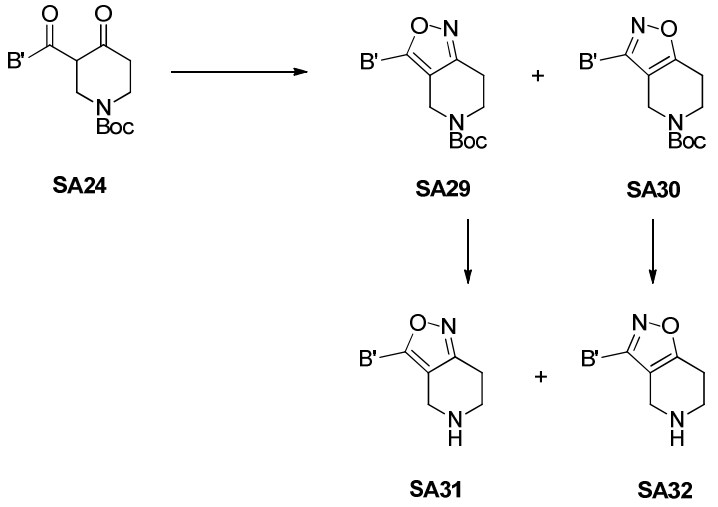
El Esquema 10 se refiere a la preparación de pirazolaminas disustituidas de las estructuras generales **SA27** y **SA28**. Una síntesis de enamina protegida por Boc **SA23** fue descrita por Osata et al., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1433-1437. **SA23** se puede hacen reaccionar con cloruro de acilo **BB'** en presencia de bases, tales como *N,N*-diisopropiletilamina y piridina, a temperaturas de <20 °C en solventes adecuados para obtener β-dicetonas **SA24**. El Intermediario **SA24** de β-dicetona puede someterse a condensación con hidrazinas adecuadamente sustituidas **OO** en solventes adecuados (tales como metanol, *N,N*-dimetilformamida, etc.) a una temperatura de 20 °C a 200 °C, para obtener una mezcla regioisomérica de pirazoles **SA25** y **SA26**. Los métodos cromatográficos estándares se pueden usar para separar el regioisómero **SA25** de **SA26**. La eliminación de los grupos protectores Boc de **SA25** y **SA26** para generar los Intermediarios **SA27** y **SA28** se puede lograr mediante el tratamiento con ácidos en condiciones estándares.

Esquema 10



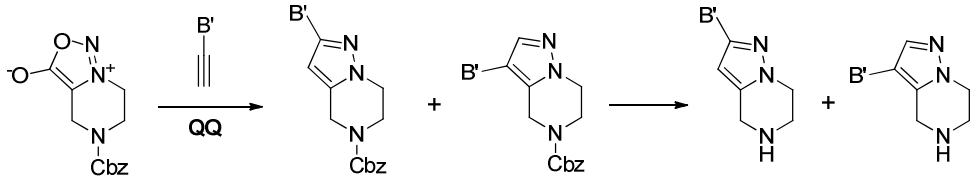
El Esquema 11 ilustra una secuencia de reacción que se puede usar para obtener isoxazoles estructura general **SA31** y **SA32**. El Intermediario de β-dicetona **SA24** (véase el Esquema 10) se puede convertir en los isoxazoles **SA29** y **SA30** mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. La separación de los isómeros de isoxazol se puede lograr mediante técnicas cromatográficas estándares. La eliminación del grupo protector Boc de **SA29** y **SA30** se lleva a cabo en condiciones ácidas, como lo describen Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para obtener **SA31 y SA32**.

Esquema 11



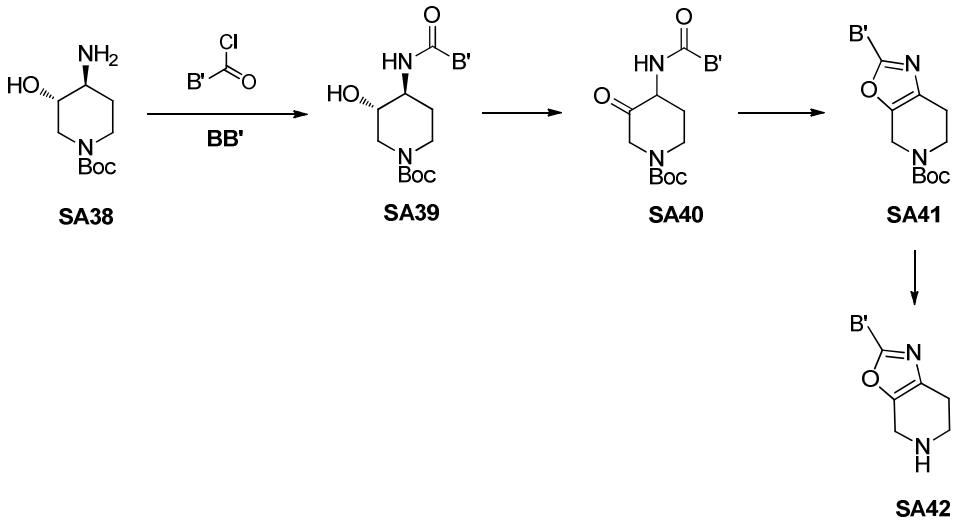
El Esquema 12 representa una secuencia de síntesis que se puede usar para tener acceso a 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinas, tales como las representadas por las estructuras generales **SA36** y **SA37**. El Intermediario **SA33** se puede preparar como lo describe T. S. Mansour et al., PCT Intl. Appl. WO 2006/130588. La reacción de **SA33** con los alquinos terminales **QQ** en un reactor de bomba sellado, a temperaturas de >200 °C produce una mezcla regioisomérica de **SA34** y **SA35**, los cuales se pueden separar mediante métodos cromatográficos. La eliminación del grupo protector carbamato de bencilo (Cbz) de **SA34** y **SA35** se puede lograr usando condiciones de hidrogenación (metales catalíticos, tales como paladio sobre un soporte sólido, en hidrógeno en un solvente inerte) u otras condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para obtener los compuestos representados por **SA36** y **SA37**.

Esquema 12



El posible acceso a 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridinas, tales como **SA42,** se ilustra en el Esquema 13 y es similar a lo que describió anteriormente Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258. El alcohol amino **SA38** (véanse US 2009/163472 y WO 2011/157793) se puede acilar mediante el tratamiento con los cloruro de acilo adecuadamente sustituido **BB'** en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, etc. a temperaturas $\leq$20 °C para obtener compuestos representados por **SA39**. **SA39** se puede oxidar a cetona **SA40** mediante tratamiento con un agente oxidante, tal como periodinano de Dess-Martin (se puede encontrar una reseña de este y de reactivos relacionados en Zhdankin, V.V. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1185-1197). **SA40** se puede someter a condiciones de deshidratación con un reactivo, tal como reactivo de Burgess, que puede dar como resultado una ciclización para generar isoxazoles, tales como **SA41.** La eliminación de Boc con ácido proporciona compuestos representados por **SA42.**

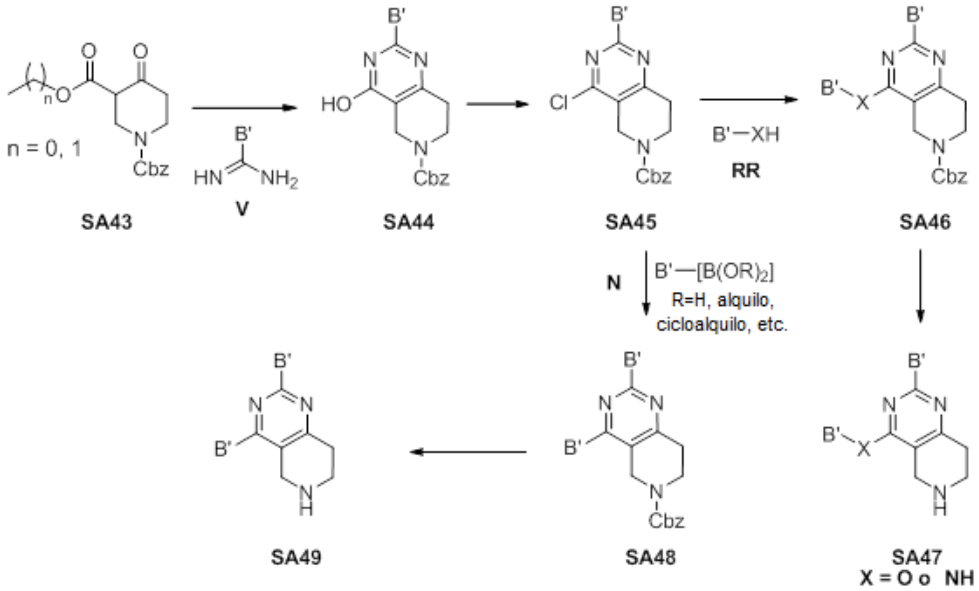
Esquema 13



El Esquema 14 describe la síntesis de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidinas, tales como las representadas por **SA47** y **SA49**. Los compuestos, tales como **SA47** y **SA49,** se pueden sintetizar a partir del compuesto **SA43** (Dodd and Oehlschlager, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 2794-2803) mediante una adaptación del trabajo descrito por

Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2103-2108. El tratamiento de cetoéster **SA43** con amidinas **V** adecuadamente sustituidas en presencia de una base y un solvente a temperaturas de 20 °C a 200 °C produce compuestos de hidroxipirimidina, tales como **SA44**. **SA44** se puede convertir en cloruro **SA45** mediante el tratamiento con un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, ya sea puro o en solventes inertes, de 20 °C a 200 °C. Los cloruros **SA45** pueden someterse a reacciones de sustitución de S_NAr mediante el tratamiento con las aminas o los alcoholes adecuadamente sustituidos **RR** en condiciones básicas a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para obtener el Intermediario **SA46**. El **SA46** protegido por carbamato de bencilo se puede desproteger en distintas condiciones, más comúnmente, hidrogenación, como lo describen Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006, para obtener las aminas **SA47**. El Intermediario **SA45** también se puede usar para generar compuestos con sustitución de la pirimidina a base de carbón. Esta sustitución podría producirse mediante los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición (generalmente, paladio) con boronatos de alquilo o arilo adecuadamente sustituidos **N** en presencia de una base en solventes adecuados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener compuestos, tales como **SA48**. La eliminación del grupo protector carbamato de bencilo de **SA48** para generar el **SA49** deseado se puede llevar a cabo usando condiciones similares a aquellas utilizadas para generar **SA47** de **SA46**.

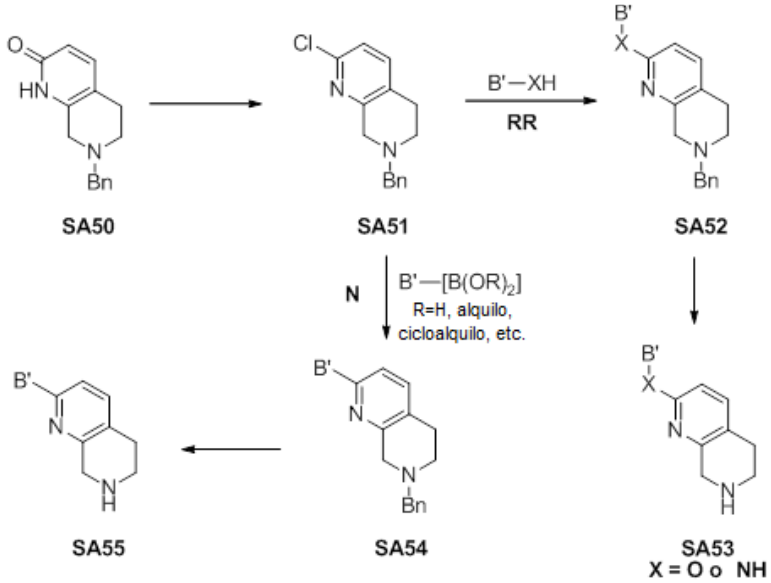
Esquema 14



El Esquema 15 muestra una posible vía para obtener los compuestos de 5,6,7,8-

tetrahidro-1,7-naftiridina **SA53** y **SA55.** Una síntesis de **SA50** fue descrita por Strang et al., EP 1595 881. El compuesto **SA50** se puede clorinar usando un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente adecuadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener **SA51.** El cloruro de **SA51** se puede desplazar en una reacción S_NAr usando alcoholes y aminas adecuadamente sustituidos **RR** en presencia de una base en un solvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener los compuestos representados por **SA52**. La eliminación del grupo protector bencilo de **SA52** se puede llevar a cabo mediante una reacción de hidrogenación catalizada por metal. Se pueden encontrar muchas otras condiciones para la eliminación de bencilo en Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. El Intermediario **SA51** también se puede usar para generar compuestos con sustitución a base de carbón del anillo de piridina. Esta sustitución podría producirse mediante los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición (generalmente, paladio) con boronatos de alquilo o arilo adecuadamente sustituidos **N** en presencia de base en solventes adecuados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para obtener compuestos, tales como **SA54**. Las condiciones para la eliminación del grupo protector bencilo de **SA54** para generar **SA55** se pueden encontrar en Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

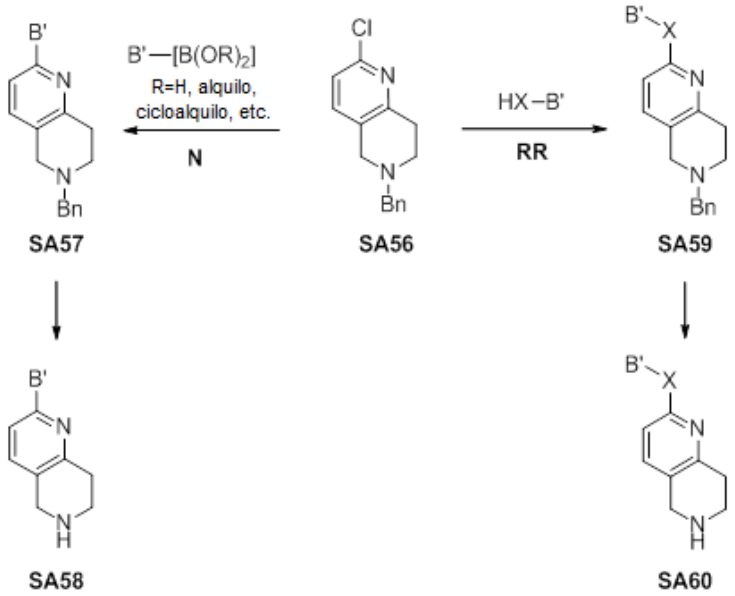
Esquema 15



El Esquema 16 describe una posible síntesis de compuestos de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina sustituida representados por estructuras generales **SA58** y **SA60**. Una síntesis de la cloropiridina de inicio **SA56** fue descrita por Strang et al., EP

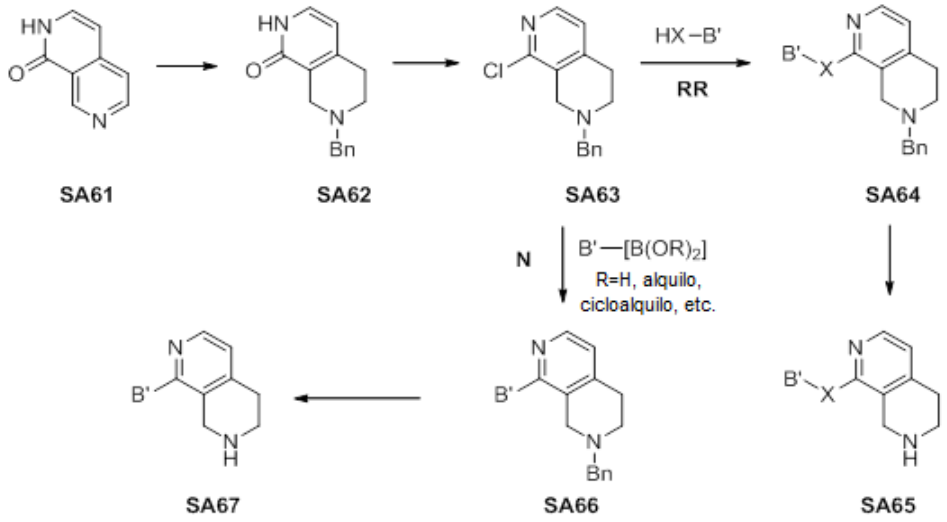
1595 881. Las condiciones de reacción **generales** para elaborar las piridinas fusionadas sustituidas con carbono, oxígeno y nitrógeno se describen en el Esquema 15 y se puede aplicar a **SA56** para generar **SA57** y **SA59** adecuadamente sustituidos. La eliminación del grupo protector bencilo para generar los **SA58** y **SA60** deseados se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006.

Esquema 16



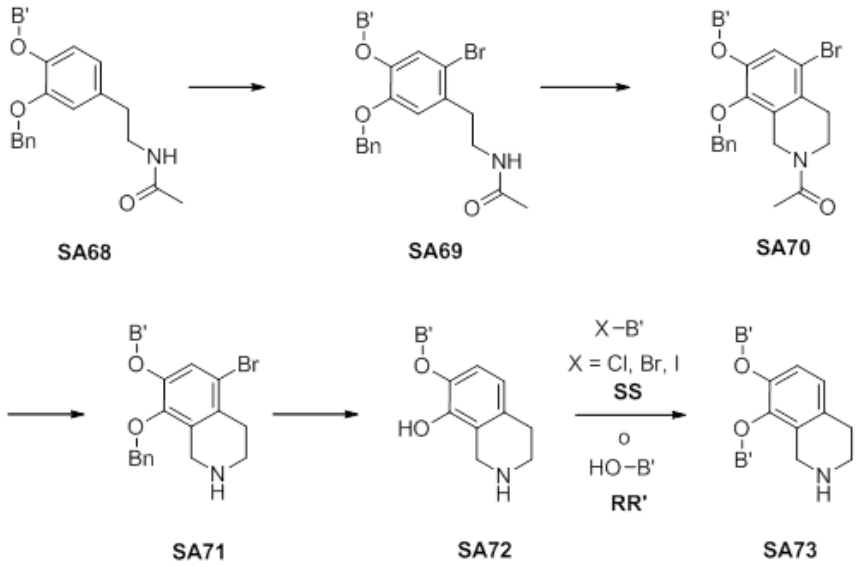
El Esquema 17 se refiere a la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridinas de las Fórmulas generales **SA65** y **SA67**. La síntesis del material de inicio **SA61** fue descrita por Zhang et al., *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 916. El tratamiento de **SA61** con bromuro de bencilo seguido de un agente reductor, tal como borohidruro de sodio, en un solvente adecuado produce **SA62**. El tratamiento de **SA62** con un reactivo de clorinación, tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un solvente adecuado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C produce el Intermediario de cloropiridina **SA63**. El uso de cloropiridina **SA63,** junto con las condiciones generales descritas en el Esquema 15, para instalar el sustituyente de carbono, oxígeno o nitrógeno adecuadamente sustituidos, proporciona **SA64** y **SA66** protegidos por bencilo. La eliminación del grupo protector bencilo se puede llevar a cabo usando las condiciones descritas por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006 para generar **SA65** y **SA67**.

Esquema 17



El Esquema 18 describe una posible síntesis de compuestos representada por la estructura **SA73**. El material de inicio protegido por bencilo **SA68** se puede preparar según lo descrito por Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett*. **2012**, *3*, 5-9. El tratamiento de **SA68** con una fuente de bromuro (bromuro, *N*-bromosuccinimida, etc.) a temperaturas por debajo de 20 °C en un solvente adecuado, tal como cloroformo, puede dar como resultado compuestos mono-brominados representados por **SA69**. El Intermediario **SA69** se puede ciclizar para obtener compuestos, tales como **SA70** mediante tratamiento con 1,3,5-trioxano en presencia de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, a temperaturas de 20 °C a 100 °C. El grupo protector acetilo sobre **SA70** se puede eliminar mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido de potasio, o ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, a temperatura elevada para obtener amina **SA71**. Esta desprotección de acetilo fue descrita por Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4.ª edición, 2006. La eliminación del bromuro y del grupo bencilo de **SA71** puede producirse simultáneamente mediante hidrogenación catalizada por metal usando catalizador de paladio sobre carbón en hidrógeno (presión atmosférica a 100 psi) en un solvente adecuado, tal como metanol, para proveer **SA72**. **SA72** puede ser alquilado con alquilos halogenados adecuadamente sustituidos **SS** en presencia de una base o mediante una reacción Mitsunobu (Swamy et al., *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 2551-2651) con alcohol **RR'** para proveer la amina deseada **SA73**.

Esquema 18



Usos médicos y veterinarios

En un aspecto, en la presente, se proveen métodos para tratar un trastorno o una enfermedad mediante la inhibición de una enzima PDE10. Los métodos, en general, comprenden la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula I (o, alternativamente, uno de Ia, Ib, Ic, Ic' o Id) o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, a un paciente que lo necesita para tratar un trastorno o una enfermedad. Otro aspecto es el uso de un compuesto descrito en la presente en la elaboración de un medicamento para tratar un trastorno o una enfermedad tratables mediante la inhibición de PDE10.

Los compuestos de la presente invención inhiben la actividad enzimática de PDE10 y, por lo tanto, aumentan los niveles de cAMP o cGMP dentro de las células que expresan PDE10. En consecuencia, la inhibición de la actividad enzimática de PDE10 puede ser útil para el tratamiento de enfermedades causadas por cantidades deficientes de cAMP o cGMP en las células. Los inhibidores de PDE10 también pueden ser beneficiosos en casos en los que la cantidad de cAMP o cGMP por encima de los niveles normales produce un efecto terapéutico. Los inhibidores de PDE10 se pueden usar para tratar trastornos del sistema nervioso central y periférico, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades gastroenterólogicas, endocrinopatías, enfermedades urológicas, etc.

Las indicaciones que se pueden tratar con los inhibidores de PDE10, ya sea solos o en combinación con otros fármacos, incluyen, entre otros, enfermedades que se

cree son mediadas, en parte, por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas indicaciones incluyen psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, enfermedad de Huntington, trastorno obsesivo compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo, impulsividad, adicción a las drogas, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), depresión con síntomas parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad de caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades de caudado y enfermedades palidales, y compulsiones con enfermedad palidal.

Las psicosis son trastornos que afectan la percepción de la realidad de un individuo. Las psicosis se caracterizan por delirios y alucinaciones. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de pacientes que presentan todas las formas de psicosis, lo que incluye, entre otras, esquizofrenia, esquizofrenia de aparición tardía, trastornos esquizoafectivos, esquizofrenia prodrómica y trastornos bipolares. El tratamiento puede ser para los síntomas positivos de esquizofrenia, así como para los déficits cognitivos y síntomas negativos. Otras indicaciones para los inhibidores de PDE10 incluyen psicosis que resultan del abuso de drogas (incluidas anfetaminas y PCP), encefalitis, alcoholismo, epilepsia, lupus, sarcoidosis, tumores cerebrales, esclerosis múltiple, demencia de cuerpos de Lewy o hipoglucemia. Otros trastornos psiquiátricos, tales como el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y el trastorno esquizoide de la personalidad, también se pueden tratar con inhibidores de PDE10.

El trastorno obsesivo compulsivo (OCD) se ha relacionado con déficits en las vías neuronales frontales-estriatales (Saxena et al., Br. J. Psychiatry Suppl, 35:26-37, 1998). Las neuronas de estas vías se proyectan en neuronas estriatales que expresan PDE10. Los inhibidores de PDE10 hacen que la cAMP sea elevada en estas neuronas; las cAMP elevadas dan como resultado un aumento de la fosforilación de CREB y, de esta manera, mejoran el estado funcional de estas neuronas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en signos de OCD. En algunos casos, el OCD puede ser el resultado de infecciones estreptocócicas que causan reacciones autoinmunitarias en los ganglios basales (Giedd et al., Am J Psychiatry. 157:281-283, 2000). Debido a que los inhibidores de PDE10 pueden cumplir una función neuroprotectora, la administración de inhibidores de PDE10 puede evitar el daño a los ganglios basales después de infecciones estreptocícocas repetidas y así evitar el desarrollo de OCD.

Se cree que, en el cerebro, el nivel de cAMP o cGMP dentro de las neuronas

está relacionado con la calidad de la memoria, en especial, la memoria a largo plazo. Sin pretender limitarse a ningún mecanismo particular, se propone que, debido a que PDE10 degrada cAMP o cGMP, el nivel de esta enzima afecta la memoria en los seres humanos. Un compuesto que inhibe la cAMP fosfodiesterasa (PDE) puede aumentar de esta manera los niveles intracelulares de cAMP, que a su vez activa la proteína quinasa que fosforila un factor de transcripción (proteína de fijación a la respuesta a cAMP). Luego, el factor de transcripción fosforilado se fija a una secuencia del promotor de ADN para activar genes que son importantes en la memoria a largo plazo. Cuantos más activos son tales genes, mejor es la memoria a largo plazo. Por lo tanto, mediante la inhibición de una fosfodiesterasa, se puede mejorar la memoria a largo plazo.

Las demencias son enfermedades que incluyen pérdida de memoria y deterioro intelectual adicional aparte de la memoria. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de pacientes que padecen pérdida de memoria en todas las formas de demencia. Las demencias se clasifican de acuerdo con su causa e incluyen: demencias neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick), vasculares (por ejemplo, infartos, hemorragias, trastornos cardíacos), mixtas vasculares y de Alzheimer, meningitis bacteriana, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis múltiple, traumáticas (por ejemplo, hematoma subdural o lesión cerebral traumática), infecciosas (por ejemplo, VIH), genéticas (síndrome de Down), tóxicas (por ejemplo, metales pesados, alcohol, algunos medicamentos), metabólicas (por ejemplo, deficiencia de vitamina B12 o folato), hipoxia en el SNC, enfermedad de Cushing, enfermedades psiquiátricas (por ejemplo, depresión y esquizofrenia) e hidrocefalia.

La condición de pérdida de memoria se manifiesta mediante la pérdida de la capacidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar información aprendida anteriormente. La presente invención incluye métodos para tratar la pérdida de la memoria no relacionada con la demencia, lo que incluye deterioro cognitivo leve (MCI) y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La presente invención incluye métodos de tratamiento para la pérdida de memoria como resultado de una enfermedad. La pérdida de memoria es un síntoma primario de demencia y puede también ser un síntoma asociado a enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, VIH, enfermedades cardiovasculares, y traumatismo craneal, así como también el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los compuestos de la presente invención son adecuados para usar en el tratamiento de la pérdida de memoria

debido a, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia multisistémica (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, apoplejía, lesión medular, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, deterioro cognitivo asociado a la diabetes, déficits de memoria por la exposición temprana a agentes anestésicos, demencia multiinfarto y otras afecciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como también VIH y enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención también son adecuados para usar en el tratamiento de una clase de trastornos conocidos como enfermedades de repetición de poliglutamina. Estas enfermedades comparten una mutación patogénica común. La expansión de una repetición de CAG, que codifica la glutamina de aminoácidos, dentro del genoma, lleva a la producción de una proteína mutante que tiene una región de poliglutamina extendida. Por ejemplo, se ha relacionado la enfermedad de Huntington con una mutación de la proteína Huntington. En individuos que no tienen enfermedad de Huntington, Huntington tiene una región de poliglutamina que contiene de 8 a 31 residuos de glutamina. Para individuos que padecen la enfermedad de Huntington, Huntington tiene una región de poliglutamina con más de 37 residuos de glutamina. Además de la enfermedad de Huntington (HD), otras enfermedades de repetición de poliglutaminas y de proteínas asociadas incluyen atrofia dentatorrubral-palidoluisiana, DRPLA (atropina-1); ataxia espinocerebelosa tipo-1 (ataxina-1); ataxia espinocerebelosa tipo-2 (ataxina-2); ataxia espinocerebelosa tipo-3 (también llamada enfermedad de Machado-Joseph o MJD) (ataxina-3); ataxia espinocerebelosa tipo-6 (canal de calcio dependiente de voltaje alfa IA); ataxia espinocerebelosa tipo-7 (ataxina-7); y atrofia muscular espino-bulbar (SBMA, también conocida como enfermedad de Kennedy).

Los ganglios basales son importantes para regular la función de las neuronas motoras, los trastornos de los ganglios basales generan trastornos de movimiento. El trastorno más prominente entre los trastornos de movimiento relacionados con la función de los ganglios basales es la enfermedad de Parkinson (Obeso et al., Neurology. 62(1 Suppl 1):S 17-30, 2004). Otros trastornos de movimiento relacionados con la disfunción de los ganglios basales incluyen discinesia tardía, parálisis supranuclear progresiva, y parálisis cerebral, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, enfermedad de Wilson, distonía, tics y corea. Los compuestos de la invención también son adecuados para tratar trastornos de movimiento relacionados con la disfunción de las neuronas de

los ganglios basales.

Los inhibidores PDE10 son útiles para aumentar los niveles de cAMP o cGMP y prevenir la apoptosis en las neuronas. Los inhibidores PDE10 pueden ser antiinflamatorios al aumentar cAMP en los neurogliocitos. La combinación de las propiedades antiapoptóticas y antiinflamatorias, así como también los efectos positivos en la plasticidad sináptica y la neurogénesis, hacen que estos compuestos sean útiles para tratar la neurodegeneración generada por cualquier enfermedad o lesión, que incluye apoplejía, lesiones medulares, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y atrofias multisistémicas (MSA).

La invención también provee un método para tratar una adicción a las drogas, por ejemplo, una adicción al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos, en un mamífero, que incluye el ser humano, cuyo método comprende administrarle al individuo una cantidad de un compuesto de Fórmula I eficaz para tratar dicha adicción. Una "adicción a las drogas", como se usa en la presente, significa un deseo anormal de consumir una droga y se caracteriza generalmente por trastornos motivacionales, como una compulsión de tomar la droga deseada y los episodios de deseo compulsivo de tomar dicha droga. El tratamiento de la adicción también comprende la disminución de la cantidad de drogas de abuso que consume el paciente y no requiere abstinencia total.

Además de tratar la adicción de drogas, los compuestos son también útiles para prevenir la recaída en el abuso de drogas y alcohol asociada al estrés, especialmente, al estrés crónico. Logrip et al. mostraron que el estrés indujo a la regulación en forma ascendente de PDE10 en roedores; Addiction Biology, 17, 920-933, 2012. Además, estos autores demostraron que los roedores estresados consumen más alcohol que sus contrapartes no estresadas. Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse para disminuir la incidencia de recaída asociada a las adicciones de alcohol y drogas en individuos estresados.

Las enfermedades autoinmunitarias o infecciosas que afectan los ganglios basales pueden generar trastornos en los ganglios basales que incluyen ADHD, OCD, tics, enfermedad de Tourette y corea de Sydenham. Además, cualquier lesión cerebral puede dañar potencialmente los ganglios basales, lo que incluye apoplejías, anormalidades metabólicas, enfermedades hepáticas, esclerosis múltiple, infecciones, tumores, sobredosis de drogas u otros daños colaterales, y traumatismo craneal. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden usarse para detener la progresión de la enfermedad o restaurar los circuitos dañados en el cerebro mediante una combinación de efectos que incluyen un incremento en la plasticidad sináptica,

neurogénesis, efecto antiinflamatorio, regeneración de células nerviosas y disminución de la apoptosis.

Tian et al. informaron que PDE10 estuvo presente en la vasculatura pulmonar (PLoS One, 11 de abril, Volumen 6, Edición 4, e18136). Tian et al. también informaron que la infusión de papaverina, un inhibidor de PDE10, atenuó la hipertensión pulmonar y la reestructuración vascular pulmonar en modelos de roedores de esta enfermedad. Estos autores también determinaron que PDE10 se expresa en los tejidos pulmonares humanos. Debido a que PDE10 está presente en tejidos pulmonares, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH). PAH es una enfermedad fatal caracterizada por una resistencia vascular pulmonar progresivamente elevada, que es el resultado de la vasoconstrucción, la reestructuración vascular y la trombosis *in situ*. Estos eventos finalmente generan hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca derecha. El compuesto de la Fórmula I reducirá la hipertensión arterial pulmonar y, de este modo, aliviará la PAH del paciente.

El crecimiento de algunas células cancerosas es inhibido por cAMP y cGMP. Durante la transformación, las células pueden volverse cancerosas al expresar PDE10 y reducir la cantidad de cAMP o cGMP dentro de las células. En estos tipos de células cancerosas, la inhibición de la actividad de PDE10 inhibe el crecimiento de células, incrementando cAMP. En algunos casos, PDE10 puede expresarse en las células cancerosas transformadas, pero no en la línea celular de origen. En células de carcinoma renal transformadas, se expresa PDE10, y los inhibidores PDE10 reducen la tasa de crecimiento de las células en cultivo. De manera similar, las células de cáncer de mama se inhiben mediante la administración de inhibidores de PDE10. Muchos otros tipos de células cancerosas pueden también ser sensibles a la detención del crecimiento mediante la inhibición de PDE10. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente invención pueden usarse para detener el crecimiento de células cancerosas que expresan PDE10.

Los compuestos de la invención también son adecuados para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados, tales como la obesidad, concentrando la regulación del sistema de señalización cAMP. Al inhibir PDE10, se aumentan los niveles intracelulares de cAMP, incrementando de este modo la liberación de gránulos secretores que contienen insulina e incrementando, por lo tanto, la secreción de insulina (véase, por ejemplo, WO 2005/012485).

En otra forma de realización de la invención, los compuestos pueden usarse en

el tratamiento de una variedad de afecciones neurológicas debido a altos niveles de expresión de PDE10 en el SNC. Ejemplos de dichas condiciones incluyen trastornos de ansiedad, trastornos de movimiento, trastornos del estado de ánimo, trastornos amnésicos; estrés postraumático; retraso mental; trastornos de aprendizaje, hiperactividad o déficit en la atención, deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodios depresivos mayores (del tipo leve, moderado o severo), un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco, un episodio depresivo con características atípicas, un episodio depresivo con características melancólicas, un episodio depresivo con características catatónicas, un episodio de trastorno de ánimo con la aparición de la condición de posparto, depresión posapoplejía, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual y trastorno ciclotímico.

Administración y composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en dosis únicas o múltiples. Los portadores adecuados desde el punto de vista farmacéutico incluyen agentes de relleno o diluyentes sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y distintos solventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas que se forman de este modo pueden luego administrarse fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como comprimidos, polvos, pastillas, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales, tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por ende, los compuestos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo, parches) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados mediante medios convencionales con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agentes de fijación (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante métodos conocidos en el arte. Las

preparaciones líquidas para la administración oral pueden ser en forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlas. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulgentes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres de aceites o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede ser en forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, lo que incluye el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiple, con un conservante adicional. Pueden ser en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede presentarse en polvo para la reconstitución mediante un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógeno, antes de su uso.

Los compuestos de la invención pueden formularse también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración intranasal o por inhalación, el compuesto de la invención se suministra de manera conveniente en forma de solución o suspensión desde un recipiente pulverizador de bomba que el paciente oprime o bombea, o en forma de pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, con gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de tal manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la

invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones descritas anteriormente (por ejemplo, la adicción a las drogas) en el ser humano adulto promedio, están dispuestas preferentemente para que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de alrededor de 20 mg a alrededor de 1000 mg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del rango de alrededor de 100 mg a alrededor de 10 mg. La administración puede realizarse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, lo que produce, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18.ª ed., 1995).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del rango completo empleado por los expertos en el arte. En general, la formulación contiene, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de alrededor de 0,01 a alrededor de 99,99 % en peso de un compuesto de la Fórmula (I) en función de la formulación total, en donde el equilibrio se logra con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Generalmente, el compuesto está presente en un nivel de alrededor de 1 a 80 % en peso.

En general, los compuestos de esta invención pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que cumplen funciones similares. La dosificación real administrada a pacientes depende de varios factores, como la gravedad de la enfermedad que se desea tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración y otros factores. El médico que atiende al paciente es quien en última instancia decide la dosis adecuada, teniendo en cuenta los exámenes clínicos que se realizaron sobre los compuestos. Sin embargo, una dosis diaria típica del compuesto variará de alrededor 0,01 mg a alrededor de 2000 mg, más generalmente, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 200 mg, que puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día.

Los compuestos pueden administrarse como el agente activo solo o en combinación con otros agentes farmacéuticos usados en el tratamiento de la psicosis (especialmente, esquizofrenia y trastorno bipolar), el trastorno obsesivo compulsivo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, el deterioro cognitivo y/o la pérdida de memoria (por ejemplo, demencia). Los ejemplos de dichos agentes incluyen agonistas nicotínicos α-7, inhibidores de PDE4, otros

inhibidores de PDE10, bloqueadores del canal de calcio, moduladores muscarínicos M1 y M2, moduladores del receptor de adenosina, ampakinas, moduladores de NMDA, moduladores de m-GluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmine y galanthamine). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo puede administrarse ya sea de acuerdo con su rango de dosis usual o una dosis por debajo del rango de dosis usual, y puede administrarse de manera simultánea o secuencial.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, otros fármacos adecuados contra la esquizofrenia, tales como Clozaril, Zyprexa, Risperidone y Seroquel; fármacos contra el trastorno bipolar, que incluyen, entre otros, Lithium, Zyprexa y Depakote; fármacos contra la enfermedad de Parkinson, que incluyen, entre otros, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que incluyen, entre otros, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen y Cliquinol; agentes usados para el tratamiento de la demencia, que incluyen, entre otros, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept y Exelon; agentes usados en el tratamiento de la epilepsia, que incluyen, entre otros, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, que incluyen, entre otros, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate y Copaxone; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, incluyendo, que incluyen, entre otros, Amitriptyline, Imipramine, Desipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Sertraline, Tetrabenazine, Haloperidol, Chlorpromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine y Risperidone; agentes útiles para el tratamiento de diabetes, que incluyen, entre otros, ligandos PPAR (por ejemplo, agonistas, antagonistas, tales como Rosiglitazone, Troglitazone y Pioglitazone), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, como Glyburide, Glimepiride, Chlorpropamide, Tolbutamide y Glipizide, y secretagogos no sulfonilo), inhibidores de α-glucosidasa (como Acarbose, Miglitol y Voglibose), sensibilizadores de insulina (como los agonistas PPAR-γ, por ejemplo, glitazones; biguanidas, inhibidores de PTP-IB, inhibidores de DPP-IV e inhibidores de 11-beta-HSD), compuestos reductores de la producción de glucosa hepática (tales como antagonistas de glucagón y metformin, por ejemplo, Glucophage y Glucophage XR), insulina y derivados de la insulina (en formas de acción prolongada y acción corta, y formulaciones de insulina); y fármacos contra la obesidad, que incluyen, entre otros, agonistas de β-3, agonistas de CB-I, inhibidores del

neuropéptido Y5, factores neurotróficos ciliares y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, Sibutramine) e inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Orlistat).

EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ayudar a los expertos en el arte a comprender la presente invención con mayor claridad y ponerla en práctica. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de esta. Cualquier forma de realización equivalente se encuentra dentro del alcance de la presente invención. De hecho, varias modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en la presente, serán evidentes para los expertos en el arte, de acuerdo con los siguientes ejemplos y la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Procedimientos experimentales

A continuación se ilustra la síntesis de distintos compuestos de la presente invención. Otros compuestos dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en estos Ejemplos, ya sea solos o combinados con técnicas generalmente conocidas en el arte.

Por lo general, los experimentos se realizan en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular, en aquellos casos en los que se usan intermediarios o reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad. En general, se usaron reactivos y solventes comerciales sin purificación adicional. Se usaron solventes anhidros cuando resultó adecuado, en general, productos Sure-SealTM de Aldrich Chemical Company, productos AcroSeal® de Acros Organics o productos DriSolv® de EMD Chemicals. En general, los productos se secaron al vacío antes de usarlos en otras reacciones o de someterlos a pruebas biológicas. Los datos de la espectrometría de masa se informan de instrumentos de cromatografía de líquidos-espectrometría de masa (LCMS), ionización química a presión atmosférica (APCI) o cromatografía gaseosa-espectrometría de masa (GCMS). Los desplazamientos químicos de los datos de la resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales de los solventes deuterados que se usan.

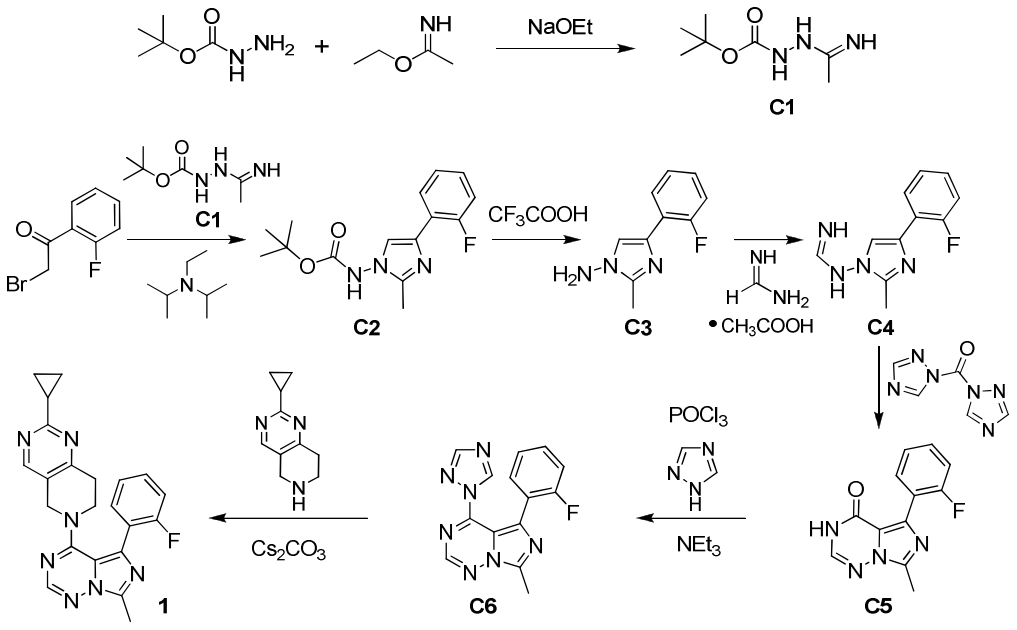
Con frecuencia, después de las reacciones llevadas a cabo a través de intermediarios detectables, se realizaron LCMS, y se continuaron hasta la conversión completa antes de la posterior adición de reactivos. Para los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo

de reacción y temperatura) pueden variar. Por lo general, luego de las reacciones, se realiza cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa y se someten a preparación cuando corresponde. Las purificaciones pueden variar según los experimentos: por lo general, los solventes y las relaciones de solventes que se usan para los eluyentes/gradientes se eligen para obtener Rf o tiempos de retención adecuados.

Ejemplos

Ejemplo 1

*2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (**1**)*



Etapa *1*. *Síntesis de 2-etanimidoilhidrazincarboxilato de ter-butilo (**C1**)*.

Se disolvió hidróxido de sodio (16,0 g, 400 mmol) en etanol absoluto (1 l) a 60 °C. La solución se enfrió a 0° C y se trató en porciones con clorhidrato de etanimidoato de etilo (50 g, 400 mmol); luego de 10 minutos, se agregó hidrazincarboxilato de ter-butilo (52,9 g, 400 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2,5 horas, luego se enfrió a 20 °C y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y se trató con ter-butilmetiléter (500 ml) y etanol (20 ml). Después de la siembra, la mezcla se agitó durante 18 horas, con lo cual el sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con ter-butilmetiléter helado (500 ml). El sólido se disolvió en 2-metiltetrahidrofuran: metanol (mezcla 9:1, 300 ml), y la solución se concentró hasta

secarse. El residuo se lavó con dietiléter (3 x 200 ml) para obtener el producto como un sólido amarillo muy pálido. Rendimiento; 50,2 g, 290 mmol, 72%. LCMS *m/z* 174,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.88 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

*Etapa 2. Síntesis de [4-(2-fluorofenil)-2-metil-1*H*-imidazol-1-il]carbamato de ter-butilo (**C2**).*

El compuesto **C1** (11,4 g, 65,8 mmol), 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (13,0 g, 59,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (23,0 ml,132 mmol) se combinaron en una mezcla de acetonitrilo (100 ml) y 2-metiltetrahidrofuran (300 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*; el residuo se mezcló con acetato de etilo, luego se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto como una espuma color marrón pálido. Rendimiento: 18,1 g, cuantitativo supuesto. LCMS *m/z* 292,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), supuesta mezcla de rotámeros: δ 8.15 (v br s, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.30 y 7.31 (2 s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (br s, 9H).

Etapa 3. Síntesis de 4-(2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-1-amino (C3).

Se trató el compuesto C2 (17,4 g, 59,7 mmol) en diclorometano (120 ml) con ácido trifluoroacético (23,0 ml, 299 mmol) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio en exceso 1 N, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 9,95 g, 52,0 mmol, 87%. LCMS m/z 192,3 [M+H]+.

Etapa 4: Síntesis de N-[4-(2-fluorofenil)-2-metil-1H-imidazol-1-il]imidoformamida (C4).

Se combinaron el compuesto C3 (9,95 g, 52,0 mmol) y acetato de formamidina (previamente azeotropado con tolueno, 13,5 g, 130 mmol) en 2-butanol (160 ml) y eso se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de heptano y acetato de etilo; la filtración generó el producto como un polvo marrón pálido. Rendimiento: 8,20 g, 37,6 mmol, 72%. LCMS m/z 219.3 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6), supuesta mezcla de rotámeros y/o tautómeros; picos característicos: δ 7.99-8.07 (m, 1.6H), 7.51 y 7.52 (2 s [relación 1:1], 0.6H), 7.30 (dd, J=9.8, 9.8 Hz, 0.4H), 7.16-7.21 (m, 3.4H), 2.26 y 2.18

(2 s [relación 1.6:1], 3H).

Etapa 5: Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (C5).

El compuesto C4 (8,16 g, 37,4 mmol) se calentó en tetrahidrofurano (187 ml) a 55 °C, se trató con 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (7,36 g, 44,8 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5 horas. La reacción luego se enfrió y se agitó durante 3 días adicionales a temperatura ambiente. La eliminación del solvente al vacío produjo un sólido, que se agitó con agua (200 ml) durante 1 hora y se filtró para obtener un polvo de color marrón pálido. Esto se agitó en heptano (~35 ml) y acetato de etilo (~35 ml) durante 24 horas y se filtró para obtener el producto como un polvo blancuzco (5,08 g). El filtrado acuoso se extrajo una vez con acetato de etilo; esta capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar del heptano / acetato de etilo para obtener un producto adicional como un polvo blanco. Rendimiento total: 5,33 g, 21,8 mmol, 58%. LCMS m/z 245,0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (ddd, J=7.6, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.24 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (br dd, J=10, 8.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (C6).

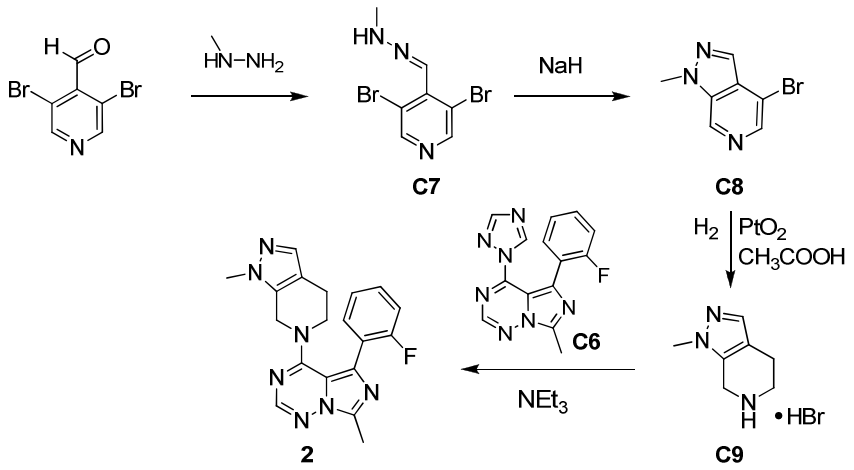
Se enfrió 1H-1,2,4-Triazol (15,1 g, 219 mmol) en acetonitrilo (220 ml) a 0 °C y se trató lentamente con oxicloruro de fósforo (5,99 ml, 65,4 mmol). Luego de 10 minutos, se agregó lentamente trietilamina (36,5 ml, 262 mmol); la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a 0 °C, luego se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó C5 (5,33 g, 21,8 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego de la concentración al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (~250 ml) y se vertió en una solución acuosa helada de fosfato de potasio en agitación (25 %, 250 ml). Luego de agitar durante 10 minutos, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (un pequeño tapón de gel de sílice utilizado; Eluyente: 2:1 heptano / acetato de etilo) produjo el producto como un sólido amarillo brillante. Rendimiento: 6,50 g, 21,8 mmol, 100%. LCMS m/z 296.0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.26 (ddd, J=7.6, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=10.2, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis de 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (1).

Una mezcla de C6 (6,40 g, 21,7 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (3,84 g, 21,9 mmol) y carbonato de cesio (7,06 g, 21,7 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (45 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se agitó con agua (45 ml) durante 18 horas. La filtración produjo el producto como un polvo blancuzco. Rendimiento: 6,68 g, 16,6 mmol, 76%. Este material se combinó con el producto de dos corridas similares (peso total: 20,37 g) y se trituró con una mezcla de heptano (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. La filtración produjo el producto como un polvo blancuzco (19,6 g). LCMS m/z 402,1 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.63 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.27 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (br ddd, J=9, 9, 1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 4H).

Ejemplo 2

*5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**2**)*



Etapa 1. Síntesis *de 3,5-dibromo-4-[(2-metilhidraziniliden)metil]piridina (**C7**).*

Se agregó metilhidrazina (1,06 ml, 19,3 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridin-4-carbaldehido (3,4 g, 13 mmol) en 2-propanol (20 ml). Luego de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 3,20 g, 10,9 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (**C8**).*

Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,524 g, 13,1 mmol) a una

solución de **C7** (3,20 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 90 horas. Se agregó hidruro de sodio adicional (1 equivalente), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua, se diluyó con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 1,51 g, 7,12 mmol, 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.19 (s, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de bromhidrato (**C9**).*

Se agregó ácido acético (5 ml) a una solución de **C8** (226 mg, 1,07 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla se hidrogenó (30 psi de hidrógeno) en monohidrato de óxido de platino(IV) (78,4 mg, 0,320 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como una goma. Los estudios del efecto nuclear Overhauser (NOE) respaldaron la regioquímica indicada del grupo metilo. Según ^{1}H NMR, este material contenía ácido acético residual. Rendimiento corregido: 146 mg, 0,67 mmol, 63%. LCMS *m/z* 138,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H).

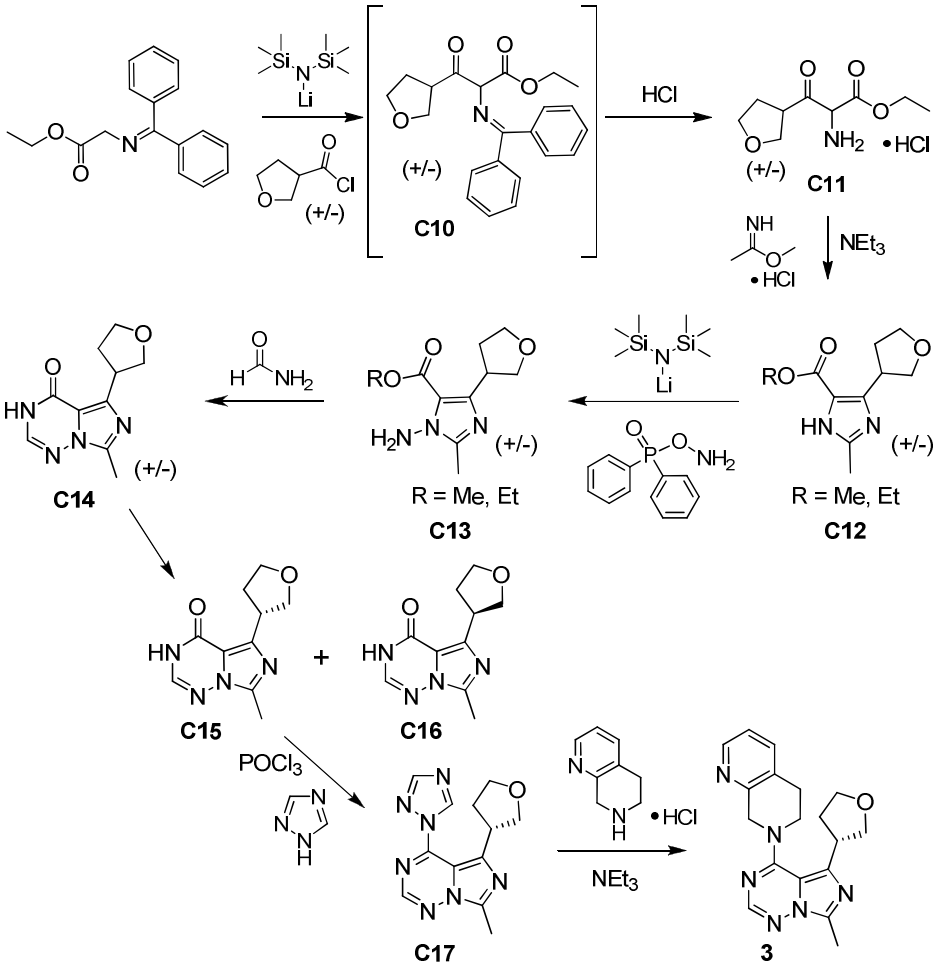
*Etapa 4. Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**2**).*

Se agregaron trietilamina (0,510 ml, 3,66 mmol) y **C9** (0,333 g, 1,58 mmol) a una solución de **C6** (0,360 g, 1,22 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo, en primer lugar, mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), luego mediante HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 µm; Fase móvil A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de hidróxido de amonio en metanol; Gradiente: 5 % a 100% de B). El producto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 202 mg, 0,556 mmol, 46%. LCMS *m/z* 364,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dddd, *J*=8.3, 7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (br ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 4.45

(br s, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H).

Ejemplo 3

*7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (**3**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoato de etilo, sal de clorhidrato(**C11**).*

Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (solución en tetrahidrofurano 1 M, 288 ml, 0,288 mol) a una solución de (2*E*)-[(difenilmetil)imino]etanoato de etilo (70 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (1 l) a –70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y la suspensión resultante se transfirió mediante una cánula a una solución de cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo (35,7 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) a –70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se agregó ácido acuoso clorhídrico (2 m, 260 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se eliminó tetrahidrofurano al vacío, y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo (4 x 200 ml). La capa acuosa se liofilizó y se obtuvo

un producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 40 g, 0,20 mol, 77%.

*Etapa 2. Síntesis de 2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilatos de metilo y etilo (**C12**).*

A una solución de etanimidoato de metilo, sal de clorhidrato (216 g, 1,97 mol) en metanol (1,5 l) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (289 ml, 2,07 mol). Una suspensión de **C11** (200 g, 0,84 mol) en metanol (2 l) se agregó en porciones, a una tasa que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de los 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se concentró al vacío para obtener un sólido amarillo claro, que se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml); estos extractos se combinaron con los lavados de acetato de etilo y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 1:2 acetato de etilo / éter de petróleo) produjo el producto como un líquido amarillo claro. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se determinó que este material era una mezcla de etiléster y metiléster. Rendimiento: 48 g, ~0,22 mol, ~26%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (q, *J*=7.0 Hz, <2H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.87 (s, <3H), 3.78-3.97 (m, 2H), 2.43 and 2.43 (2 s, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, <3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilatos de etilo y metilo (**C13**).*

A una solución agitada a –20 °C de **C12** (de la etapa anterior, 48 g, ~0,22 mol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 257 ml, 0,257 mol). Luego de 15 minutos, se agregó por goteo una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (preparado como se describe en E. W. Colvin et al., *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3835-3836; 60 g, 0.26 mol; *Precaución: el óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que mostró la capacidad de descomponerse explosivamente en condiciones ambientales. Su uso debe ser cuidadosamente monitoreado*) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantuvo por debajo de los 0 °C. Se agregó agua (1,5 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 x 500 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo claro. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se determinó que este material era una mezcla de etiléster y metiléster. Rendimiento: 40 g, ~0,17 mol, ~80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21-5.28 (br m, 2H), 4.31-4.39 (m, <2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, <3H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, <3H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**C14**).*

Una solución de **C13** (77 g, ~0,33 mol) se calentó en formamida (600 ml) a 170-180 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se eliminó el exceso de formamida a presión reducida a 110-120 °C. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a cristalizar del metanol para obtener el producto como un sólido blancuzco. Rendimiento: 18,62 g, 84,55 mmol, ~26%. LCMS *m/z* 221.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 3.99 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H).

*Etapa 5. Aislamiento de 7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**C15**).*

Se sometió **C14** racémico (13,5 g, 61,3 mmol) a cromatografía de fluido súpercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 88:12 dióxido de carbono / metanol que contenía 0,2% de isopropilamina). El enantiómero que se eluyó en segundo lugar fue el compuesto **C15**, obtenido como un sólido; la estereoquímica absoluta indicada se asignó sobre la base de una estructura de cristal de rayos X obtenida en el compuesto **3** (*véase más adelante*). Rendimiento: 6,5 g, 29,5 mmol, 48%. Tiempo de retención 10,48 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; Eluyente: 88:12 dióxido de carbono / metanol que contiene 0,2% de isopropilamina; Tasa de flujo: 2,5 ml/minuto).

También se aisló el enantiómero que se eluyó en primer lugar, 7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C16**); esto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 6,5 g, 29,5 mmol, 48%. Tiempo de retención 7,86 minutos (las condiciones de HPLC analítica son idénticas a las utilizadas para **C15** anterior).

*Etapa 6. Síntesis de 7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**C17**).*

Una solución de **C15** (5,00 g, 22,7 mmol) en piridina (70 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (6,24 ml, 68,1 mmol). Luego de 15 minutos, se agregó 1*H*-1,2,4-triazol (7,84 g, 114 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de la eliminación de volátiles a presión reducida, el residuo se mezcló con diclorometano, se agitó vigorosamente y se filtró mediante una capa delgada de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío, se combinó con diclorometano y se filtró una vez más. El fitlrado resultante se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 10% de metanol en acetato de etilo), con lo cual se obtuvo el

producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 4,86 g, 17,9 mmol, 79%. LCMS *m/z* 272,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.20 (dd, *J*=8.0, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H).

*Etapa 7. Síntesis de 7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (**3**).*

Una solución de **C17** (150 mg, 0,553 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina, sal de diclorhidrato (126 mg, 0,608 mmol), y trietilamina (0,308 ml, 2,21 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice (gradiente: 5% a 10% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 181 mg, 0,538 mmol, 97%. LCMS *m/z* 337,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.21 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H).

La recristalización de **3** de acetato de etilo / diclorometano produjo un cristal para análisis estructurales con rayos X, que estableció la estereoquímica absoluta.

Análisis de rayos X de cristal único

Se llevó a cabo la recolección de datos en un difractómetro APEX Bruker a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en 3 escaneos omega en un ángulo bajo y tres en ángulo alto; cada uno con la etapa 0,5. Asimismo, se recolectaron 2 escaneos phi para mejorar la calidad de la corrección de absorción.

La estructura se solucionó mediante métodos directos con el suite de software SHELX en el grupo de espacio P2(1). A continuación, la estructura se refinó mediante el método de mínimos cuadrados de matriz completa. Todos los átomos que no son de hidrógeno se encontraron y se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se permitió su unión a los átomos portadores. El refinamiento final incluyó parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta mediante los métodos de probabilidad (Hooft 2008) se llevó a cabo usando PLATON (Spek 2010). Los resultados indican que la

estructura absoluta fue correctamente asignada. El método calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es del 100,0%. El parámetro Hooft está informado como 0,04 con un Esd de 0,13 dentro del rango para la configuración absoluta asumiendo una muestra de enantiopuro.

El índice R final fue de 3,8%. Una Fourier final de diferencia no reveló densidad de electrones ausentes o mal ubicados.

La recolección de datos de cristal pertinente y el refinamiento se sintetizan en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, las longitudes de unión, los ángulos de unión, los ángulos de torsión y los parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas 2 – 5.

Software y referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* (2003) 36:7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* (2006) 39:453-457.

R. W. Hooft et al., *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Tabla 1. Datos de los cristales y refinamiento de estructura para **3**.

Fórmula empírica	$C_{18}H_{20}N_6O$	
Peso de la fórmula	336,40	
Temperatura	296(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monoclínico	
Grupo de espacio	P2(1)	
Dimensiones de unidad celular	a = 13,2475(12) Å	α= 90°
	b = 9,0155(9) Å	β = 101,312(4)°
	c = 14,0721(13) Å	γ =90°
Volumen	1648,0(3) $Å^3$	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,356 Mg/m^3	
Coeficiente de absorción	0,722 mm^{-1}	
F(000)	712	
Tamaño del cristal	0,17 x 0,22 x 0,43 mm^3	
Rango zeta para recolección de datos	6,03 a 67,42°	

Rangos de índice	-14<=h<=15, -10<=k<=10, -15<=l<=16
Reflexiones recolectadas	10353
Reflexiones independientes	4962 [R(int) = 0,0220]
Estado completo de zeta = 67,42°	96,3%
Corrección de absorción	Empírico
Método de refinamiento	Cuadrados mínimos matriz completa en F^2
Datos / limitaciones / parámetros	4962 / 1 / 464
Bondad de ajuste en F^2	1,033
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0351, wR2 = 0,0948
Índice R (todos los datos)	R1 = 0,0372, wR2 = 0,0971
Parámetro de estructura absoluta	0,0(3)
Coeficiente de extinción	0,0009(2)
Mayor diferencia entre el pico y el orificio	0,176 y -0,162 e.$Å^{-3}$

Tabla 2. Coordinadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópicos equivalentes ($Å^2$ x 10^3) para **3**. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U^{ij}.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5261(2)	353(2)	3667(1)	41(1)
C(2)	5729(2)	-451(3)	4472(2)	49(1)
C(3)	6618(2)	-1231(3)	4444(2)	55(1)
C(4)	7015(2)	-1188(3)	3622(2)	54(1)
C(5)	5717(1)	307(2)	2860(1)	37(1)
C(6)	5262(2)	1085(3)	1924(1)	42(1)
C(7)	4112(2)	2338(3)	2808(2)	51(1)
C(8)	4296(2)	1258(3)	3656(2)	52(1)
C(9)	3387(2)	871(2)	1385(1)	40(1)
C(10)	1740(2)	8(3)	1279(2)	60(1)
C(11)	3412(1)	164(2)	472(1)	38(1)
C(12)	4005(2)	42(2)	-240(1)	37(1)
C(13)	2665(2)	-1378(3)	-703(2)	45(1)
C(14)	1912(2)	-2431(3)	-1250(2)	63(1)
C(15)	4971(2)	822(2)	-377(1)	39(1)
C(16)	5921(2)	-174(3)	-267(2)	51(1)
C(17)	6014(2)	1327(3)	-1550(2)	64(1)
C(18)	4921(2)	1427(3)	-1408(2)	57(1)

C(19)	-52(2)	6472(2)	1442(1)	41(1)
C(20)	-567(2)	7245(3)	633(2)	52(1)
C(21)	-1525(2)	7826(3)	635(2)	56(1)
C(22)	-1953(2)	7629(3)	1445(2)	53(1)
C(23)	-539(1)	6366(2)	2225(1)	37(1)
C(24)	-42(2)	5641(2)	3168(1)	42(1)
C(25)	1232(2)	4664(3)	2299(2)	49(1)
C(26)	986(2)	5771(3)	1477(2)	55(1)
C(27)	1803(1)	6096(2)	3768(1)	39(1)
C(28)	3399(2)	7187(3)	3958(2)	59(1)
C(29)	1699(1)	6735(2)	4685(1)	36(1)
C(30)	1075(1)	6725(2)	5373(1)	36(1)
C(31)	2301(2)	8307(2)	5895(1)	41(1)
C(32)	2979(2)	9417(3)	6486(2)	55(1)
C(33)	179(2)	5781(2)	5496(1)	38(1)
C(34)	306(2)	5080(3)	6506(2)	56(1)
C(35)	-1325(2)	5949(4)	6207(2)	70(1)
C(36)	-845(2)	6623(3)	5436(2)	51(1)
N(1)	6587(1)	-439(2)	2825(1)	47(1)
N(2)	4210(1)	1592(2)	1906(1)	43(1)
N(3)	2530(1)	846(3)	1743(1)	54(1)
N(4)	1681(1)	-853(2)	525(1)	54(1)
N(5)	2551(1)	-734(2)	132(1)	42(1)
N(6)	3541(1)	-927(2)	-937(1)	44(1)
N(7)	-1473(1)	6920(2)	2235(1)	46(1)
N(8)	1045(1)	5317(2)	3205(1)	41(1)
N(9)	2681(1)	6254(3)	3460(1)	53(1)
N(10)	3371(1)	8000(2)	4710(1)	52(1)
N(11)	2491(1)	7740(2)	5068(1)	41(1)
N(12)	1454(1)	7716(2)	6095(1)	41(1)
O(1)	6584(1)	486(3)	-798(2)	86(1)
O(2A)	-724(3)	4702(4)	6600(2)	69(1)
O(2B)	-388(4)	5834(8)	7009(3)	72(2)

Tabla 3. Longitudes de unión [Å] y ángulos [°] para **3**.

C(1)-C(2)	1.384(3)
C(1)-C(5)	1.388(3)
C(1)-C(8)	1.515(3)
C(2)-C(3)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.361(3)
C(4)-N(1)	1.337(3)
C(5)-N(1)	1.343(3)
C(5)-C(6)	1.510(3)
C(6)-N(2)	1.462(3)

C(7)-N(2)	1.464(3)
C(7)-C(8)	1.522(3)
C(9)-N(3)	1.330(3)
C(9)-N(2)	1.354(3)
C(9)-C(11)	1.441(3)
C(10)-N(4)	1.304(3)
C(10)-N(3)	1.350(3)
C(11)-C(12)	1.393(3)
C(11)-N(5)	1.404(3)
C(12)-N(6)	1.366(3)
C(12)-C(15)	1.505(3)
C(13)-N(6)	1.331(3)
C(13)-N(5)	1.346(3)
C(13)-C(14)	1.478(3)
C(15)-C(16)	1.529(3)
C(15)-C(18)	1.539(3)
C(16)-O(1)	1.393(3)
C(17)-O(1)	1.396(3)
C(17)-C(18)	1.503(3)
C(19)-C(23)	1.386(3)
C(19)-C(20)	1.394(3)
C(19)-C(26)	1.505(3)
C(20)-C(21)	1.373(3)
C(21)-C(22)	1.381(3)
C(22)-N(7)	1.331(3)
C(23)-N(7)	1.336(3)
C(23)-C(24)	1.509(3)
C(24)-N(8)	1.460(2)
C(25)-N(8)	1.468(3)
C(25)-C(26)	1.514(3)
C(27)-N(9)	1.327(2)
C(27)-N(8)	1.348(3)
C(27)-C(29)	1.444(3)
C(28)-N(10)	1.294(3)
C(28)-N(9)	1.357(3)
C(29)-C(30)	1.391(3)
C(29)-N(11)	1.410(2)
C(30)-N(12)	1.372(2)
C(30)-C(33)	1.498(3)
C(31)-N(12)	1.322(3)
C(31)-N(11)	1.339(3)
C(31)-C(32)	1.486(3)
C(33)-C(34)	1.534(3)
C(33)-C(36)	1.543(3)
C(34)-O(2B)	1.437(5)
C(34)-O(2A)	1.438(4)

C(35)-O(2A)	1.424(5)
C(35)-C(36)	1.491(3)
C(35)-O(2B)	1.508(5)
N(4)-N(5)	1.377(2)
N(10)-N(11)	1.378(2)
C(2)-C(1)-C(5)	117.20(19)
C(2)-C(1)-C(8)	122.17(19)
C(5)-C(1)-C(8)	120.63(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119.4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.0(2)
N(1)-C(4)-C(3)	123.8(2)
N(1)-C(5)-C(1)	123.98(18)
N(1)-C(5)-C(6)	113.55(17)
C(1)-C(5)-C(6)	122.46(17)
N(2)-C(6)-C(5)	112.12(16)
N(2)-C(7)-C(8)	110.98(18)
C(1)-C(8)-C(7)	110.95(18)
N(3)-C(9)-N(2)	117.37(19)
N(3)-C(9)-C(11)	120.04(19)
N(2)-C(9)-C(11)	122.59(18)
N(4)-C(10)-N(3)	130.0(2)
C(12)-C(11)-N(5)	104.17(17)
C(12)-C(11)-C(9)	142.27(19)
N(5)-C(11)-C(9)	113.56(17)
N(6)-C(12)-C(11)	109.21(17)
N(6)-C(12)-C(15)	118.72(17)
C(11)-C(12)-C(15)	131.96(18)
N(6)-C(13)-N(5)	109.69(18)
N(6)-C(13)-C(14)	126.8(2)
N(5)-C(13)-C(14)	123.5(2)
C(12)-C(15)-C(16)	114.60(18)
C(12)-C(15)-C(18)	113.99(16)
C(16)-C(15)-C(18)	100.71(17)
O(1)-C(16)-C(15)	106.7(2)
O(1)-C(17)-C(18)	108.87(19)
C(17)-C(18)-C(15)	103.91(19)
C(23)-C(19)-C(20)	116.99(19)
C(23)-C(19)-C(26)	120.70(18)
C(20)-C(19)-C(26)	122.31(19)
C(21)-C(20)-C(19)	119.6(2)
C(20)-C(21)-C(22)	118.8(2)
N(7)-C(22)-C(21)	123.0(2)
N(7)-C(23)-C(19)	123.97(18)
N(7)-C(23)-C(24)	113.55(17)
C(19)-C(23)-C(24)	122.47(18)
N(8)-C(24)-C(23)	112.09(16)

N(8)-C(25)-C(26)	110.56(18)
C(19)-C(26)-C(25)	111.09(18)
N(9)-C(27)-N(8)	117.60(18)
N(9)-C(27)-C(29)	119.50(18)
N(8)-C(27)-C(29)	122.90(18)
N(10)-C(28)-N(9)	130.1(2)
C(30)-C(29)-N(11)	103.72(16)
C(30)-C(29)-C(27)	142.48(19)
N(11)-C(29)-C(27)	113.80(17)
N(12)-C(30)-C(29)	109.31(17)
N(12)-C(30)-C(33)	117.86(17)
C(29)-C(30)-C(33)	132.57(18)
N(12)-C(31)-N(11)	110.11(18)
N(12)-C(31)-C(32)	126.65(19)
N(11)-C(31)-C(32)	123.2(2)
C(30)-C(33)-C(34)	113.28(16)
C(30)-C(33)-C(36)	114.98(17)
C(34)-C(33)-C(36)	100.93(17)
O(2B)-C(34)-O(2A)	49.9(3)
O(2B)-C(34)-C(33)	107.3(3)
O(2A)-C(34)-C(33)	104.4(2)
O(2A)-C(35)-C(36)	108.6(2)
O(2A)-C(35)-O(2B)	48.7(3)
C(36)-C(35)-O(2B)	99.7(2)
C(35)-C(36)-C(33)	104.7(2)
C(4)-N(1)-C(5)	116.62(19)
C(9)-N(2)-C(6)	121.49(17)
C(9)-N(2)-C(7)	119.42(18)
C(6)-N(2)-C(7)	112.00(16)
C(9)-N(3)-C(10)	117.75(19)
C(10)-N(4)-N(5)	111.04(19)
C(13)-N(5)-N(4)	124.30(18)
C(13)-N(5)-C(11)	108.87(17)
N(4)-N(5)-C(11)	126.60(18)
C(13)-N(6)-C(12)	107.99(17)
C(22)-N(7)-C(23)	117.62(18)
C(27)-N(8)-C(24)	122.15(17)
C(27)-N(8)-C(25)	119.13(18)
C(24)-N(8)-C(25)	112.45(15)
C(27)-N(9)-C(28)	117.94(19)
C(28)-N(10)-N(11)	111.33(18)
C(31)-N(11)-N(10)	124.67(17)
C(31)-N(11)-C(29)	108.94(17)
N(10)-N(11)-C(29)	126.11(17)
C(31)-N(12)-C(30)	107.85(17)
C(16)-O(1)-C(17)	109.56(19)

C(35)-O(2A)-C(34)	104.2(2)
C(34)-O(2B)-C(35)	100.1(3)

Transformaciones de simetría que se usan para generar átomos equivalentes.

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópicos ($Å^2$ x 10^3) para **3**. El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico adopta la forma de: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	47(1)	41(1)	-6(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	60(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-4(1)
C(3)	46(1)	63(2)	55(1)	16(1)	7(1)	2(1)
C(4)	42(1)	59(1)	61(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(5)	36(1)	39(1)	37(1)	-5(1)	11(1)	-4(1)
C(6)	40(1)	49(1)	39(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(7)	53(1)	48(1)	54(1)	-11(1)	14(1)	10(1)
C(8)	53(1)	63(1)	44(1)	-7(1)	19(1)	10(1)
C(9)	41(1)	43(1)	40(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(10)	43(1)	82(2)	61(1)	-1(1)	26(1)	-5(1)
C(11)	34(1)	41(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	39(1)	36(1)	5(1)	9(1)	4(1)
C(13)	46(1)	47(1)	42(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	57(2)	72(2)	60(1)	-6(1)	6(1)	-15(1)
C(15)	41(1)	41(1)	36(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	43(1)	53(1)	62(1)	2(1)	21(1)	2(1)
C(17)	78(2)	65(2)	60(1)	-2(1)	38(1)	-15(1)
C(18)	59(1)	73(2)	41(1)	12(1)	14(1)	-9(1)
C(19)	41(1)	44(1)	39(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(20)	52(1)	66(2)	39(1)	6(1)	13(1)	-1(1)
C(21)	50(1)	69(2)	47(1)	10(1)	5(1)	3(1)
C(22)	40(1)	66(1)	53(1)	3(1)	8(1)	8(1)
C(23)	36(1)	37(1)	37(1)	-5(1)	9(1)	-3(1)
C(24)	39(1)	48(1)	41(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(25)	50(1)	50(1)	49(1)	-9(1)	11(1)	14(1)
C(26)	54(1)	73(2)	41(1)	-4(1)	20(1)	13(1)
C(27)	37(1)	43(1)	38(1)	3(1)	11(1)	5(1)
C(28)	41(1)	81(2)	60(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
C(29)	35(1)	38(1)	37(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(30)	36(1)	36(1)	36(1)	4(1)	9(1)	6(1)
C(31)	39(1)	45(1)	39(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(32)	50(1)	60(2)	53(1)	-9(1)	7(1)	-9(1)
C(33)	41(1)	39(1)	38(1)	1(1)	14(1)	0(1)
C(34)	60(1)	61(2)	50(1)	15(1)	20(1)	1(1)
C(35)	60(2)	82(2)	77(2)	-1(2)	38(1)	3(1)
C(36)	41(1)	52(1)	62(1)	6(1)	17(1)	-1(1)
N(1)	39(1)	56(1)	47(1)	-2(1)	12(1)	5(1)
N(2)	43(1)	43(1)	43(1)	-1(1)	12(1)	5(1)
N(3)	44(1)	70(1)	53(1)	-6(1)	21(1)	-1(1)

N(4)	42(1)	70(1)	55(1)	2(1)	20(1)	-9(1)
N(5)	35(1)	49(1)	44(1)	5(1)	11(1)	-2(1)
N(6)	41(1)	49(1)	41(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
N(7)	34(1)	61(1)	44(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
N(8)	41(1)	42(1)	39(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
N(9)	42(1)	74(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-7(1)
N(10)	40(1)	69(1)	51(1)	-1(1)	17(1)	-10(1)
N(11)	37(1)	46(1)	41(1)	2(1)	10(1)	-2(1)
N(12)	40(1)	44(1)	39(1)	-3(1)	10(1)	3(1)
O(1)	53(1)	127(2)	88(1)	28(1)	38(1)	11(1)
O(2A)	77(2)	70(2)	67(2)	16(2)	36(2)	-12(2)
O(2B)	62(3)	115(5)	44(2)	9(3)	24(2)	3(3)

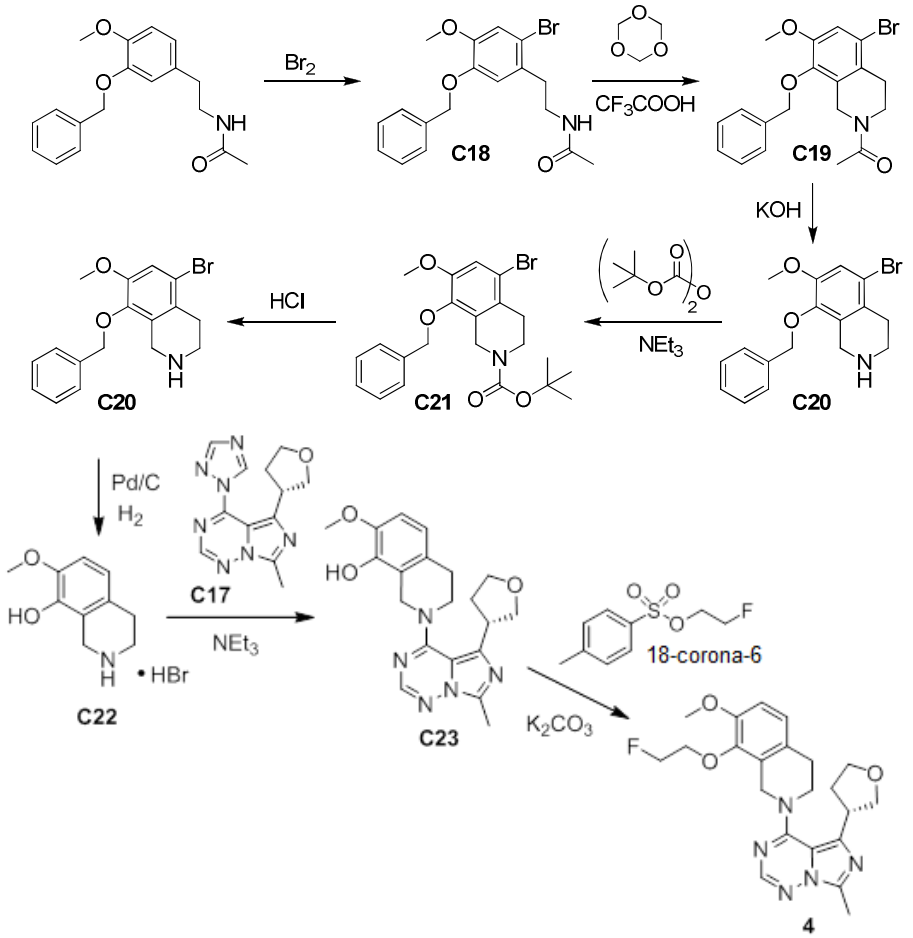
Tabla 5. Coordenadas de hidrógeno (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($Å^2$ x 10^3) para **3**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	5447	-464	5027	59
H(3)	6942	-1778	4978	66
H(4)	7619	-1710	3615	65
H(6A)	5688	1931	1840	50
H(6B)	5262	412	1386	50
H(7A)	3428	2761	2738	61
H(7B)	4608	3141	2936	61
H(8A)	4362	1806	4258	63
H(8B)	3709	598	3606	63
H(10)	1146	51	1538	72
H(14A)	2089	-2632	-1867	95
H(14B)	1235	-2006	-1347	95
H(14C)	1924	-3338	-890	95
H(15)	5114	1643	87	46
H(16A)	6252	-254	410	61
H(16B)	5729	-1160	-513	61
H(17A)	6033	863	-2168	77
H(17B)	6307	2313	-1550	77
H(18A)	4467	829	-1882	68
H(18B)	4681	2446	-1458	68
H(20)	-264	7367	96	62
H(21)	-1878	8344	100	67
H(22)	-2607	8009	1438	64
H(24A)	-106	6291	3701	50
H(24B)	-401	4725	3246	50
H(25A)	806	3788	2142	59
H(25B)	1947	4364	2381	59

H(26A)	1510	6537	1563	65
H(26B)	993	5273	867	65
H(28)	4005	7253	3721	70
H(32A)	2570	10063	6800	82
H(32B)	3327	9991	6074	82
H(32C)	3477	8916	6966	82
H(33)	83	4993	5007	46
H(34A)	737	4202	6553	67
H(34B)	612	5779	7004	67
H(35A)	-1350	6671	6713	84
H(35B)	-2023	5638	5937	84
H(36A)	-723	7674	5554	61
H(36B)	-1285	6496	4803	61

Ejemplo 4

*8-(2-Fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4**)*



Etapa 1. Síntesis de N*-{2-[5-(benciloxi)-2-bromo-4-metoxifenil]etil}acetamida (**C18**).*

Se agregó por goteo una solución de bromuro (16 ml, 0,31 mol) en cloroformo (100 ml) a una solución de *N*-{2-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]etil}acetamida (véase M. P. Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 5-9) (80 g, 0,27 mol) en cloroformo (1 l) a 10-15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 12 °C durante 10 minutos, luego se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio enfriada (2 x 500 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, (400 ml), se secó y se concentró al vacío. La cristalización del residuo del acetato de etilo produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 90 g, 0,24 mol, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.37 (br dd, *J*=7.5, 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 2.89 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 1-[8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]etanona (**C19**).*

Esta reacción se llevó a cabo en 32 oportunidades. Una mezcla de **C18** (2,0 g, 5,3 mmol) y 1,3,5-trioxano (2,38 g, 26,4 mmol) en cloroformo (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio enfriada (500 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 ml), se secaron y se concentraron *al vacío*; la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: de 20% a 33% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo el producto como un sólido amarillo. Mediante el análisis ^{1}H NMR, se supuso que este compuesto existía como una mezcla de dos rotámeros. Rendimiento de lotes combinados: 28 g, 72 mmol, 42%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.42 y 7.44-7.49 (m, 5H), 7.07 y 7.11 (2 s, total 1H), 5.04 y 5.08 (2 s, total 2H), 4.30 y 4.66 (2 s, total 2H), 3.88 y 3.92 (2 s, total 3H), 3.57-3.63 y 3.67-3.73 (2 m, total 2H), 2.69-2.75 y 2.79-2.84 (2 m, total 2H), 1.95 y 2.17 (2 s, total 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**C20**).*

A una solución de **C19** (23 g, 59 mmol) en etanol (100 ml) se agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (4 M, 90 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100-110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para eliminar etanol, y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 17,3 g, 49,7 mmol, 84%. Se llevó a cabo una purificación adicional

mediante la introducción de un grupo de *ter*-butoxicarbonilo para facilitar la cromatografía (véanse las dos etapas siguientes).

*Etapa 4. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C21**).*

A una solución de **C20** (15 g, 43 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (23 g, 105 mmol) en diclorometano (150 ml) se agregó trietilamina (19 ml, 140 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los solventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 5% a 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el producto (25 g) como un sólido incoloro. Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa 5. Síntesis de 8-(benciloxi)-5-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**C20**).*

A una solución de **C21** (de la etapa anterior, 25 g, ≤43 mmol) en metanol (200 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se ajustó a pH 8-9 con una solución de hidróxido de sodio acuosa 2 N. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 300 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío, con lo que se obtuvo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 10,3 g, 29,6 mmol, 69% en 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H).

*Etapa 6. Síntesis de 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol, sal de bromhidrato (**C22**).*

A una solución de **C20** (9,3 g, 27 mmol) en metanol (300 ml) se agregó 10% de paladio sobre carbón (2 g), y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas a 40 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 7,0 g, 27 mmol, 100%. LCMS *m/z* 180,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H).

*Etapa 7. Síntesis de 7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-ol (**C23**).*

Una solución de **C17** (2,00 g, 7,37 mmol), **C22** (1,75 g, 8,12 mmol) y trietilamina (3,08 ml, 22,1 mmol) se calentó en diclorometano (20 ml) a 40 °C durante 18 horas, luego se diluyó con diclorometano adicional y se lavó secuencialmente con agua y

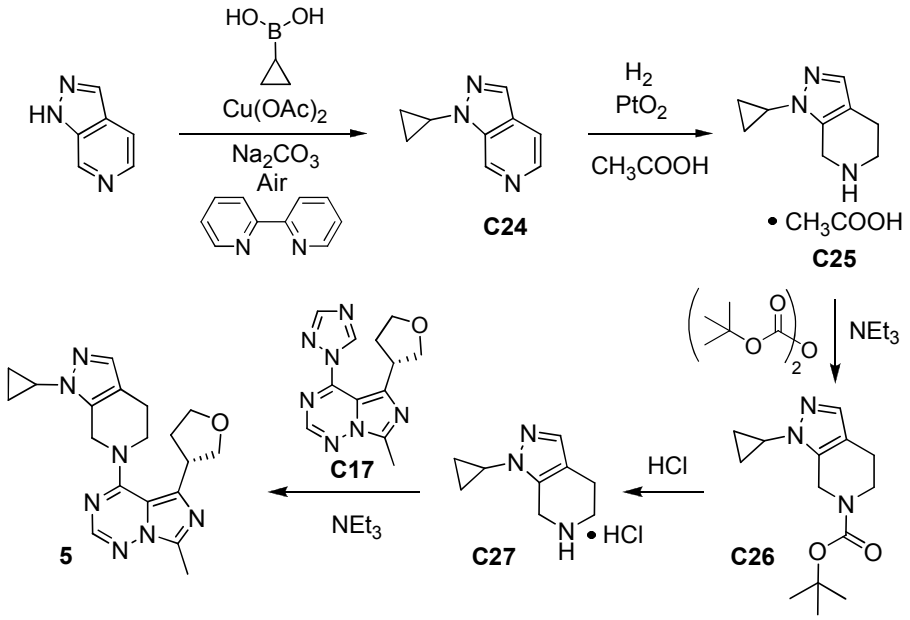
solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La trituración con etanol frío produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,44 g, 6,40 mmol, 87%. LCMS *m/z* 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.72 (AB cuarteto, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=34.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.90 (cuarteto AB, J_{AB}=16.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=11.3 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J*=8.4, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37-2.55 (m, 2H).

*Etapa 8. Síntesis de 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**4**).*

Se agregaron 2-fluoroetil 4-metilbencensulfonato (126 mg, 0,577 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6, 97%, 28,6 mg, 0,105 mmol) a la mezcla de **C23** (200 mg, 0,524 mmol) y carbonato de potasio (99%, 146 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, y luego a 75 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Eluyente: 5% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto. Esto se combinó con el material de una ejecución de reacción idéntica en el doble de escala (400 mg de C23); la trituración del etanol frío produjo el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 553 mg, 1,29 mmol, 82%. LCMS *m/z* 428,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 6.85 (cuarteto AB, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.9 Hz, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.55-4.76 (m, J_{HF}=47.7 Hz, 2H), 4.26-4.44 (m, J_{HF}=30 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H).

Ejemplo 5

*4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**5**)*



*Etapa 1. Síntesis de 1-ciclopropil-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (**C24**).*

Se agregaron acetato de cobre (II) (3,02 g, 15,1 mmol), 2,2'-bipiridina (2,36 g, 15,1 mmol) y carbonato de sodio (3,20 g, 30,2 mmol) a una solución de 1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina (1,80 g,15,1 mmol) y ácido ciclopropilborónico (2,60 g, 30,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas mientras se encontraba abierta a la atmósfera. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,20 g, 7,54 mmol, 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (dd, *J*=1, 1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=5.7, 1.3 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H).

*Etapa 2. Síntesis de 1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de acetato (**C25**).*

Se agregó óxido de platino (IV) (100 mg, 0,44 mmol) a una solución de **C24** (1,20 g, 7,54 mmol) en ácido acético (10 ml), y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 3 horas a 40 psi. La mezcla se filtró luego con tierra diatomácea; después de lavar la almohadilla de filtro con metanol, los filtrados combinados se concentraron al vacío, se absorbieron en metanol y se filtraron una vez más a través de tierra diatomácea. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 164,2 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina -6-carboxilato de ter-butilo (**C26**).*

Se agregaron trietilamina (4,21 ml, 30,2 mmol) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (3,30 g, 15,1 mmol) a una solución de **C25** (de la etapa anterior, ≤7,54 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, luego se diluyó con diclorometano y agua; la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono / metanol) produjo el producto como un aceite. Rendimiento: 910 mg, 3,44 mmol, 46% en 2 etapas. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.03-1.08 (m, 4H).

*Etapa 4. Síntesis de 1-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[3,4-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C27**).*

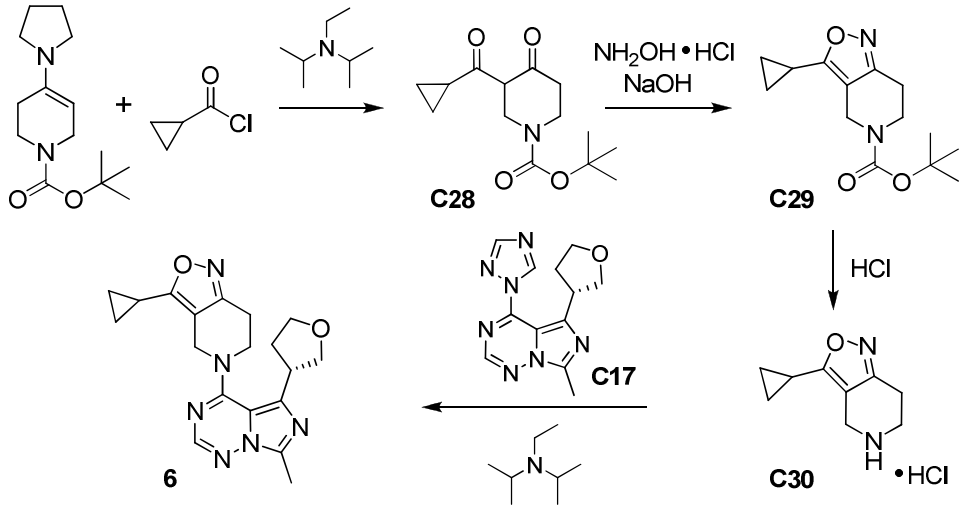
El compuesto **C26** (910 mg, 3,44 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (1:1, 5 ml) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 700 mg, cuantitativo. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 4H).

*Etapa 5. Síntesis de 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazol[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**5**).*

Se agregaron trietilamina (387 µL, 2,78 mmol) y **C27** (345 mg, 1,72 mmol) a una solución de **C17** (466 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas, luego se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío; la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 30% de metanol en acetato de etilo) produjo el producto como una espuma amarilla. Rendimiento: 625 mg, 1,71 mmol, 99%. LCMS *m/z* 366,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.86-4.96 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 4H).

Ejemplo 6

*4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**6**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(ciclopropilcarbonil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C28**).*

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4,14 ml, 23,8 mmol) a una solución de 4-pirrolidin-1-il-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de ter-butilo (5,00 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató por goteo con una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (2,18 ml, 23,8 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas; se agregó agua (10 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarla, la reacción se diluyó con agua adicional (10 ml) y se extrajo con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua, con 5% de solución acuosa de ácido cítrico y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 4,23 g, 15,8 mmol, 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.59 (br dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 2.43 (br dd, *J*=5.7, 5.9 Hz, 2H), 1.74-1.85 (br m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.17-1.22 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-ciclopropil-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-*c*]piridina -5(4*H*)-carboxilato de ter-butilo* (***C29***).

Se agregó hidróxido de sodio (590 mg, 14,8 mmol) a una solución de **C28** (3,95 g, 14,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (98%, 1,05 g, 14,8 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarla, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dietiléter, se lavó

consecutivamente con agua, 5% de solución acuosa de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto. Rendimiento: 3,90 g, 14,8 mmol, cuantitativo. LCMS *m/z* 265,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (br s, 2H), 3.61-3.70 (br m, 2H), 2.78 (br dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.01-1.08 (m, 4H).

*Etapa 3. Síntesis de 3-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C30**).*

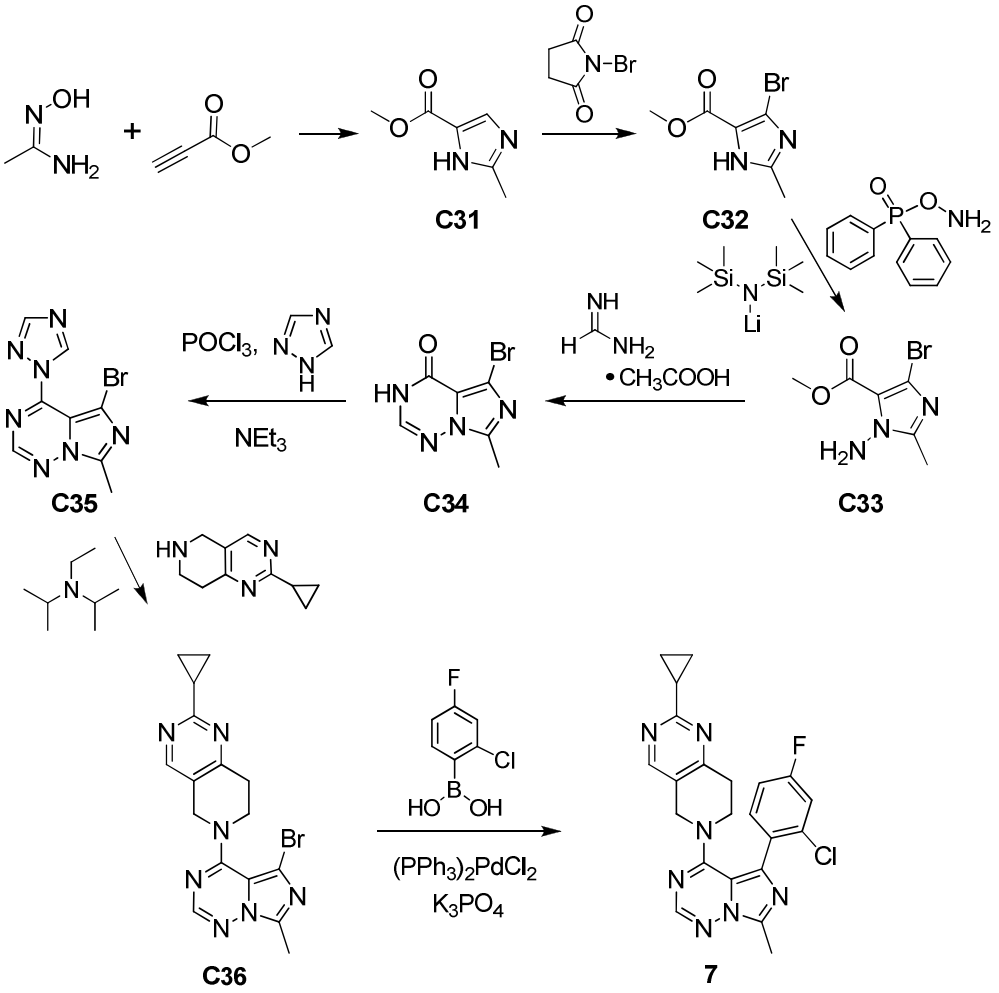
Se trató una solución de **C29** (3,90 g, 14,8 mmol) en 2-propanol (74 ml) con una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 18,4 ml, 73,6 mmol). Luego de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trituró con dietiléter para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 2,55 g, 12,7 mmol, 86%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.31 (br s, 2H), 3.53 (dd, *J*=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J*=6.4, 6.3 Hz, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 2H).

*Etapa 4. Síntesis de 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**6**).*

Se agregó un compuesto de **C17** (4,89 g, 18,0 mmol) a una mezcla de **C30** (4,34 g, 21,6 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,71 ml, 54,1 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se efectuó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice [Gradiente: 0% a 20% metanol en (0,1% trietilamina en etanol)] seguida de cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono / metanol). El producto se obtuvo como un sólido. Rendimiento: 3,49 g, 9,52 mmol, 53%. LCMS *m/z* 367,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 4.76 (cuarteto AB, J_{AB}=15.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=8.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.98-1.05 (m, 2H).

Ejemplo 7

*6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (**7**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C31**).*

Una solución de *N'*-hidroxietanimidamida (65 g, 880 mmol) en metanol anhidro (2 l) se trató con propiolato de metilo (100 g, 1,19 mol), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con difeniléter (1 l) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución caliente se filtró, y el filtrado se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (2 l). El sólido resultante se lavó con dietiléter (1 l), para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 60 g, 430 mmol, 49%.

*Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C32**).*

Se agregó *N*-bromosuccinimida (92 g, 520 mmol) a una solución fría de **C31** (60 g, 430 mmol) en *N,N*-dimetilformamida . La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío, se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con 1:1 diclorometano / dietiléter (1 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron, luego se concentraron a

presión reducida; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Eluyente: 0% a 50% de acetato en diclorometano) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 45 g, 200 mmol, 47%. LCMS *m/z* 219,0, 221,1 $[M+H]^+$.

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-4-bromo-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C33**).*

Una solución de **C32** (37,6 g, 172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 l) se convirtió en el producto usando el procedimiento general descrito para la síntesis de **C13** en el Ejemplo 3. En este caso, la mezcla final de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo como un sólido marrón (68,5 g); este material se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS *m/z* 234,0 y 236.1 $[M+H]^+$.

*Etapa 4. Síntesis de 5-bromo-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C34**).*

Se agregó acetato de formamidina (178,7 g, 1,716 mol) a una solución de **C33** (68,5 g, $\leq$172 mmol) en etanol (1,2 l), y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en agua. El sólido resultante se recolectó mediante filtración para obtener el producto como un sólido marrón. Rendimiento: 9,5 g, 41 mmol, 24% de **C32**. LCMS *m/z* 228,9, 231,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-bromo-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C35**).*

Se preparó el compuesto de **C35** de **C34** de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 1. El producto se obtuvo como un sólido amarillo brillante. Rendimiento: 1,85 g, 6,63 mmol, 43%.

*Etapa 6. Síntesis de 6-(5-bromo-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (**C36**).*

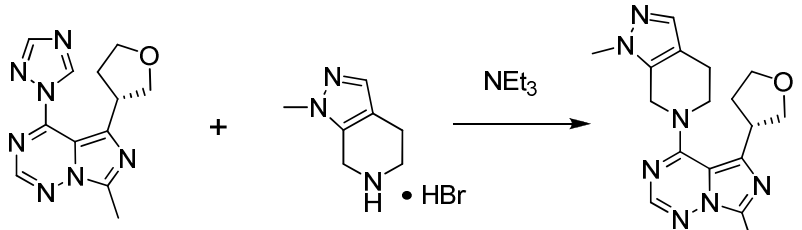
Se disolvieron los compuestos **C35** (335 mg, 1,20 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina (266 mg, 1.26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 319 mg, 2,39 mmol) en acetonitrilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, luego se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en dietiléter, y el sólido resultante se recolectó para obtener el producto. Rendimiento: 445 mg, 1,15 mmol, 96%. LCMS *m/z* 386,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.15 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.23 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.11-1.15 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H).

*Etapa 7. Síntesis de 6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (**7**).*

El compuesto **C36** (45 mg, 0,12 mmol), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (50 mg, 0,29 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (7,0 mg, 10 µmol) y fosfato de potasio (95%, 68,5 mg, 0,31 mmol) se combinaron y desgasificaron. Se agregaron 1,2-dimetoxietano (0,3 ml) y agua (0,3 ml), y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se secó en sulfato de magnesio, luego se filtró mediante un filtro de jeringa. Se llevó a cabo la purificación mediante HPLC de fase inversa (Fase móvil A: 0,1% de hidróxido de amonio en agua (v/v); Fase móvil B: 0,1% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 20% a 80% B) para obtener el producto como un vidrio. Rendimiento: 13,3 mg, 30,5 µmol, 25%. LCMS *m/z* 436,6, 438,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.99 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*=8.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.34-4.55 (m, 2H), 3.85 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.80 (br m, 2H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 4H).

Ejemplo 8

*7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazol[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**8**)*



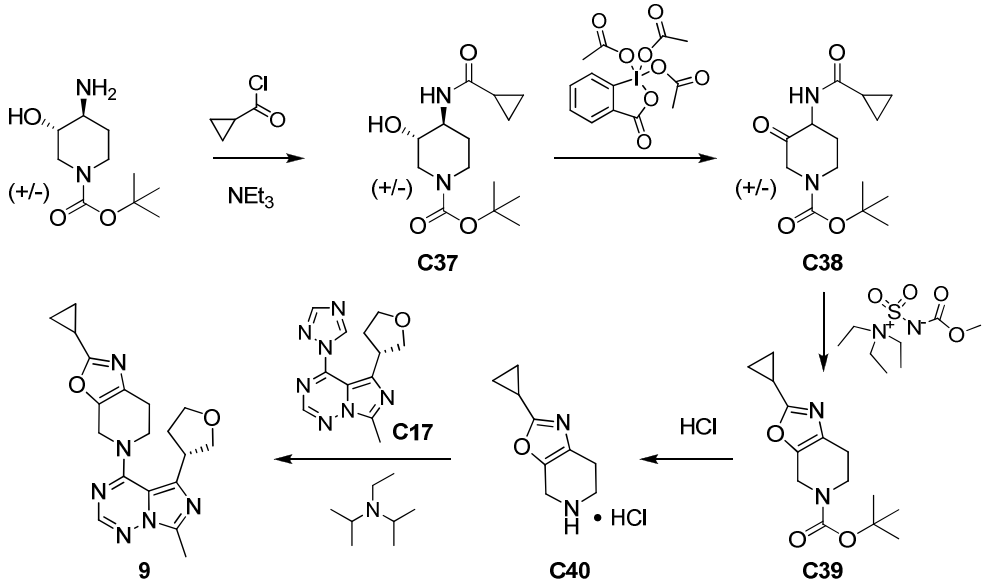
C17 **C9** **8**

Se agregó trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) a una mezcla de C17 (2,0 g, 7,4 mmol) y C9 (1,78 g, 8,16 mmol) en diclorometano (14 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 10 ml), se diluyó con acetato de propan-2-ilo (15 ml), y se concentró al vacío. El residuo (2.33 g) se cristalizó de acetato de propan-2-ilo (10 ml) para obtener el producto como sólido beige. Rendimiento: 1,03 g, 3,03 mmol, 41%. Se llevó a cabo una segunda cristalización: disolución en acetato de propan-2-ilo caliente (4 volúmenes), luego enfriamiento a temperatura ambiente y tratamiento de la mezcla heterogénea con heptano (4 volúmenes), seguida de calentamiento a reflujo. Luego de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, el producto, un sólido beige, se recolectó mediante filtración y se enjuagó con una mezcla 1:2 de acetato de propan-2-ilo y heptano. LCMS *m/z* 340,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.74-4.84 (s, 2H), 4.09 (dd, *J*=7.8, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J*=8.0, 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67-3.91 (m, 5H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.34 (m, 2H).

Ejemplo 9

*4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**9**)*



*Etapa 1. Síntesis de trans-4-[(ciclopropilcarbonil)amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C37**).*

Se agregaron trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) y cloruro de ciclopropancarbonilo (3,18 ml, 35,0 mmol) a una solución a 0 °C de *trans*-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (7,52 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Luego de la concentración al vacío, el producto crudo se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se eliminó mediante filtración, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 5% metanol en acetato de etilo) para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 1,30 g, 4,57 mmol, 13%. LCMS *m/z* 285,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), picos observados: δ 5.79 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 4.21-4.34 (br m, 1H), 4.03-4.21 (br m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.66-2.79 (br m, 1H), 2.59 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 4-[(ciclopropilcarbonil)amino]-3-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (**C38**).*

Se agregó el periodinano Dess-Martin [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona] (3,88 g, 9,15 mmol) a una solución de **C37** (1,30 g, 4,57 mmol) en diclorometano (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (20%, 20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 ml), y la mezcla se agitó hasta que la capa acuosa se tornó transparente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,25 g, 4,43 mmol, 97%. LCMS *m/z* 283,6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42-6.55 (br s, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.32 (br d, *J*=17 Hz, 1H), 3.81-4.12 (br m, 2H), 3.40-3.57 (br m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por el pico del agua), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de *ter*-butilo), 0.94-1.02 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridina -5(4*H*)-carboxilato de ter-butilo (**C39**).*

Una mezcla de **C38** (3,50 g, 12,4 mmol) y reactivo de Burgess [hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna] (97%, 6,09 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a reflujo durante 18 horas. Se decantó la fase de tetrahidrofurano desde un residuo oleoso, y se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 10% a 30% de acetato de etilo en hexanos) y se obtuvo el producto. Rendimiento: 1,02 g, 3,86 mmol, 31%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40-4.46 (br m, 2H), 3.62-3.71 (br m, 2H), 2.54-2.60 (br m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 4H).

*Etapa 4. Síntesis de 2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C40**).*

El compuesto **C39** (1,02 g, 3,86 mmol) se agregó a la mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (12 m, 0,662 ml, 7,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Las capas se separaron, y la capa inferior, un aceite espeso, se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron mediante sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener la base libre del producto como un aceite. Rendimiento: 214 mg, 1,30 mmol, 34%. Una mezcla de metanol (3 ml) y cloruro de acetilo (93 µl, 1,30 mmol) se agitó durante 15 minutos. A esta mezcla, se agregó la base libre del producto (214 mg, 1,30 mmol), y se continuó

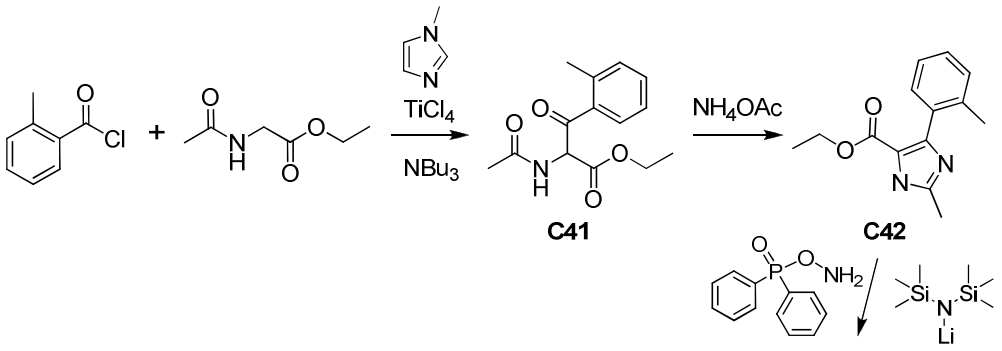
agitando durante 15 minutos más. Se eliminó el solvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, luego se volvió a cristalizar con la adición de dietiléter, para obtener el producto como un sólido color tostado. Rendimiento para la formación de la sal de clorhidrato: 250 mg, 1,25 mmol, 96%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.25 (dd, *J*=2.0, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 2H).

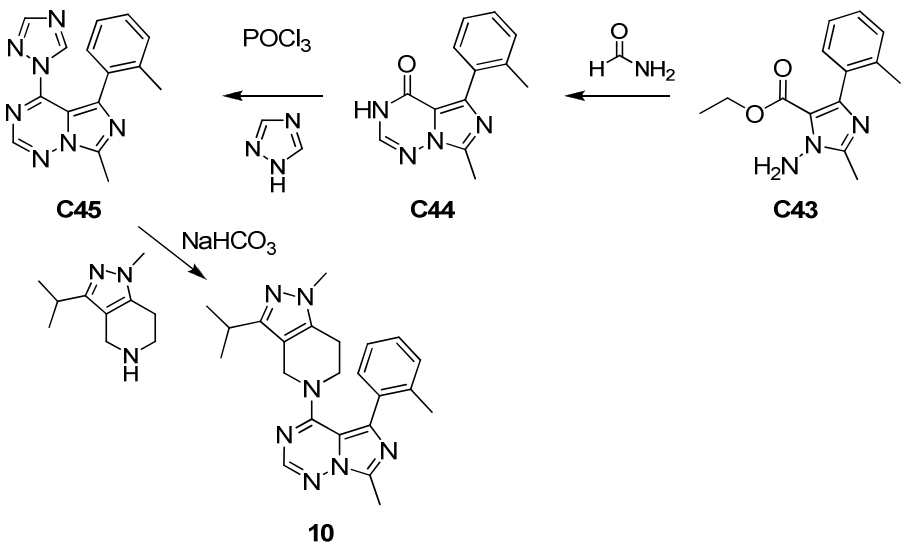
*Etapa 5. Síntesis de 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**9**).*

Se agregó el compuesto **C17** (300 mg, 1,11 mmol) a una mezcla de **C40** (244 mg, 1,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 0,605 ml, 3,31 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Luego se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de metanol en acetato de etilo), para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 168 mg, 0,458 mmol, 41%. LCMS *m/z* 367,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.06 (dd, *J*=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.81-4.00 (m, 4H), 3.78 (dd, *J*=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 0.86-1.03 (m, 4H).

Ejemplo 10

*4-(3-Isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**10**)*





Etapa 1. Síntesis de N*-acetil-2-metil-β-oxofenilalaninato de etilo (**C41**).*

Se enfriaron soluciones de *N*-acetilglicinato de etilo (98%, 7,41 g, 50,0 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol (99%, 4,81 ml, 60,0 mmol) en diclorometano (100 ml) a –45 °C y se trataron con cloruro de 2-metilbenzoílo (99%, 6,59 ml, 50,0 mmol). La reacción se agitó a -45 °C durante 10 minutos. Se agregó cloruro de titanio(IV) (19.2 ml, 175 mmol), seguido de tri-*n*-butilamina (98%, 48,6 ml, 200 mmol), y se continuó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con dietiléter; las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron *al vacío*. La cromatografía en gel de sílice (Eluyentes: 1:5 de acetato de etilo / heptano y luego 1:2 de acetato de etilo / heptano) produjo el producto. Rendimiento: 6,00 g, 22,8 mmol, 46%. APCI *m/z* 264,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.89 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.04-4.19 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 2. Síntesis de 2-metil-4-(2-metilfenil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C42**).*

Se agitó una mezcla de **C41** (6,00 g, 22,8 mmol) y acetato de amonio (8.78 g, 114 mmol) en ácido acético (30 ml) a reflujo durante 16 horas. Luego de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 25% a 75 % de acetato de etilo en heptano) produjo el producto. Rendimiento: 3,00 g, 12,3 mmol, 54%. LCMS *m/z* 245,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m,

4H), 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(2-metilfenil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C43**).*

El compuesto **C43** se preparó del compuesto **C42** de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de **C13** en el Ejemplo 3. Rendimiento: 2,30 g, 8,87 mmol, 72%. APCI *m/z* 260,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m, 4H), 5.37 (br s, 2H), 4.08 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.98 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C44**).*

Se calentó a reflujo una mezcla de **C43** (2,20 g, 8,48 mmol) y formamida (7,0 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua para obtener el producto. Rendimiento: 1,25 g, 5,20 mmol, 61%. LCMS *m/z* 241,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

*Etapa 5. Síntesis de 7-metil-5-(2-metilfenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**C45**).*

Se enfrió una solución de **C44** (1,01 g, 4,22 mmol) en piridina (9 ml) a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (1,16 ml, 12,7 mmol). Luego de 30 minutos, se agregó 1*H*-1,2,4-triazol (1,49 g, 21,6 mmol) a la mezcla de reacción fría, y se eliminó el baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. La eliminación del solvente desde el filtrado a presión reducida produjo un residuo; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 0% a 100 % de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido amarillo. Rendimiento: 435 mg, 1,49 mmol, 35%. LCMS *m/z* 292,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (br dd, *J*=7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

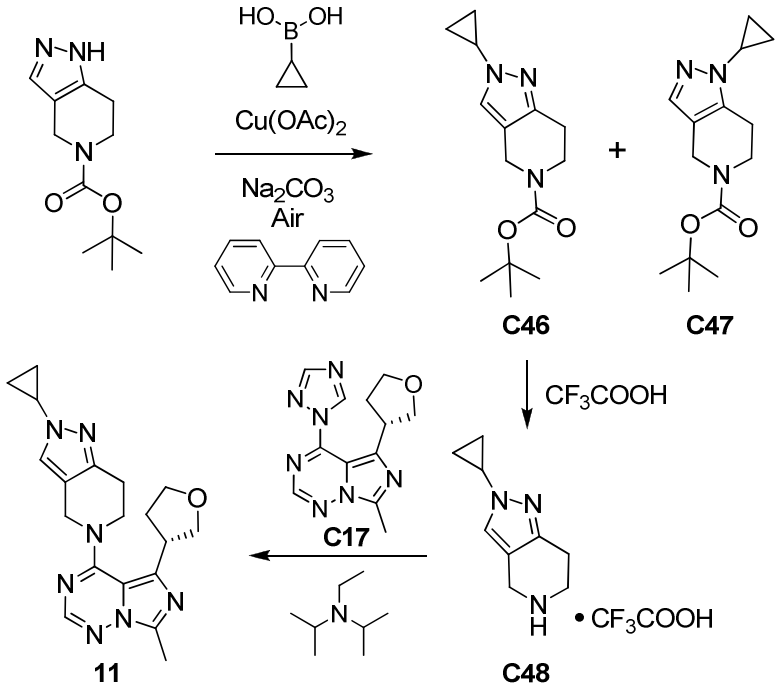
*Etapa 6. Síntesis of 4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazol[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**10**).*

Una solución de **C45** (43,3 mg, 0,149 mmol) y 3-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazol[4,3-*c*]piridina (que puede prepararse mediante el método de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258; 49,5 mg, 0,196 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y agua (0,4 ml) se trató con bicarbonato de sodio (252 mg, 3,00 mmol) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Los solventes se eliminaron al vacío; la purificación mediante cromatografía de gel de sílice (Gradiente: 30% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como una espuma

blanca vidriosa. Rendimiento: 35,6 mg, 88,7 µmol, 60%. APCI *m/z* 402,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 3.75-4.16 (br m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.66 (br m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.02 (br d, *J*=7 Hz, 6H).

Ejemplo 11

*4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**11**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de* ter-butilo *(**C46**).*

Se combinaron 1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de *ter*-butilo (4,0 g, 18 mmol) y ácido ciclopropilborónico (3,08 g, 35,8 mmol) en dicloroetano (200 ml). Después de la adición secuencial de carbonato de sodio (3,80 g, 35,8 mmol), acetato de cobre(II) (3,58 g, 17,9 mmol) y 2,2'-bipiridina (2,80 g, 17,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas mientras se encontraba abierta a la atmósfera. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró a través de tierra diatomácea; el filtrado se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y se concentró *al vacío*. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 100% de acetato de etilo en heptano), que fue seguida de la cromatografía de fluido supercrítico (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 85:15 dióxido de carbono/metanol) para obtener el regioisómero principal, que fue el pico que se eluyó primero. La regioquímica indicada se asignó sobre

la base de los estudios NOE llevados a cabo en **C46**. Rendimiento: 1,7 g, 6,5 mmol, 36%. LCMS *m/z* 264.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (br s, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98-1.03 (m, 4H).

*Etapa 2. Síntesis de 2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, sal de trifluoroacetato (**C48**).*

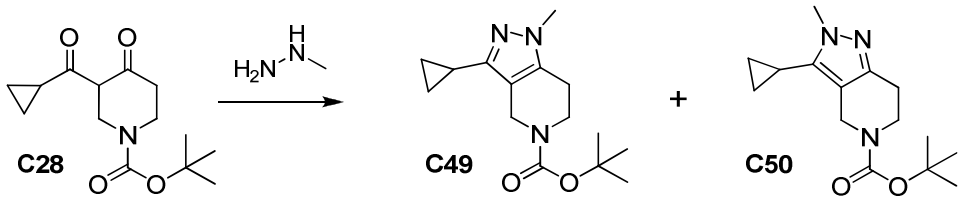
Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de **C46** (169 mg, 0,642 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La eliminación de los solventes al vacío produjo el producto crudo que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 164.0 $[M+H]^+$.

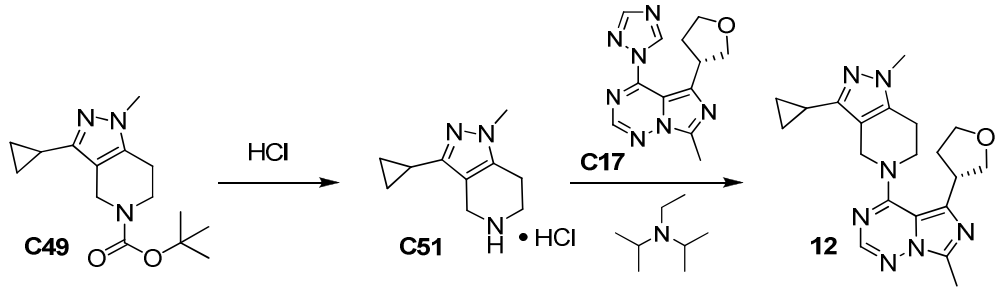
*Etapa 3. Síntesis de 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**11**).*

Se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 0,318 ml, 1,74 mmol) y **C48** (de la etapa previa, ≤0,642 mmol) a una solución de **C17** (158 mg, 0,582 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. Se agregó más diclorometano, y la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 20% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 154 mg, 0,421 mmol, 72% durante dos etapas. LCMS *m/z* 366.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.73 (br AB cuarteto, J_{AB}=15.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=5.6 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 3.92-4.07 (m, 3H), 3.90 (dd, *J*=8.2, 8.1 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.25-2.43 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 4H).

Ejemplo 12

*4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**12**)*





*Etapa 1. Síntesis de 3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de* ter-butilo *(**C49**).*

A una solución de **C28** (100 g, 0,374 mol) en metanol (1,2 l), se agregó metilhidrazina (40% de solución en agua, 47,4 g, 0,411 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se concentró hasta secarse. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: de 5% a 9% de acetato de etilo en éter de petróleo) produjo una mezcla del producto **C49** y 3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-carboxilato de ter-butilo (**C50**). LCMS *m/z* 278.0 $[M+H]^+$. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 um; Eluyente: 97:3 dióxido de carbono/metanol) produjo el producto **C49** como el isómero que se eluyó segundo, y se aisló como un sólido. Los estudios NOE respaldan la asignación de regioquímica indicada. Rendimiento: 33 g, 120 mmol, 32%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (br s, 2H), 3.65-3.73 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.77-0.89 (m, 4H).

El isómero que se eluyó primero, **C50**, se obtuvo como una goma. Rendimiento: 24 g, 86 mmol, 23%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H).

*Etapa 2. Síntesis de 3-ciclopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina, sal de clorhidrato (**C51**).*

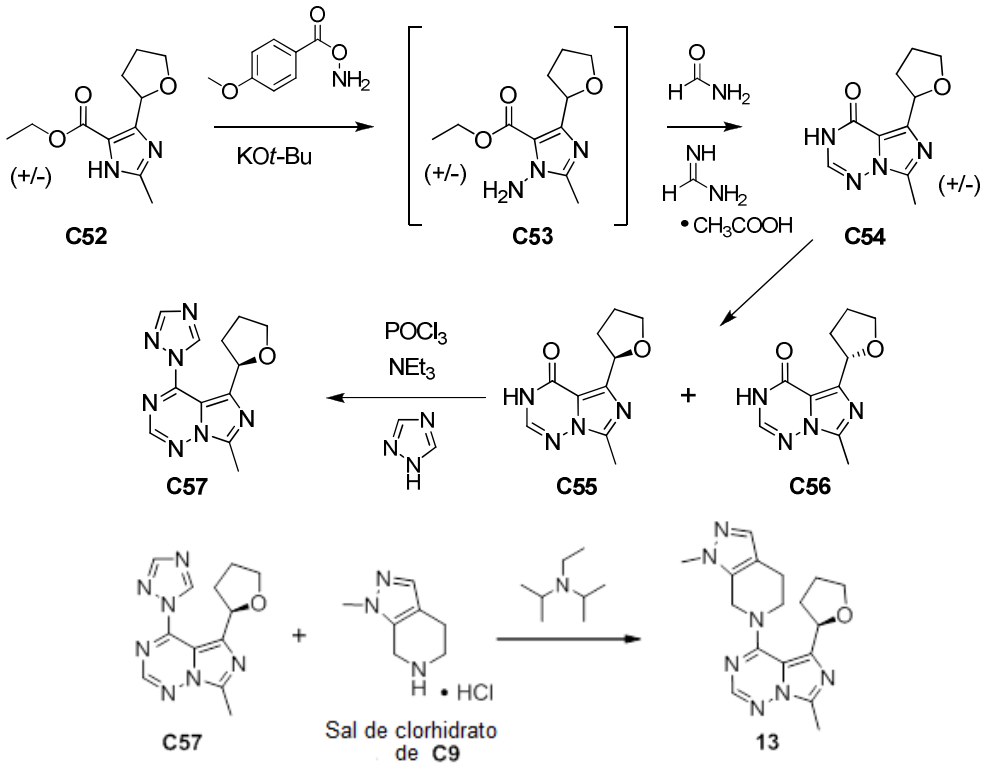
Una mezcla de **C49** (15,0 g, 54,1 mmol) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo momento se concentró al vacío. El producto crudo obtenido como un sólido se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 10,4 g, 48,8 mmol, 90%. LCMS *m/z* 178.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (br s, 2H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H).

*Etapa 3. Síntesis de 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**12**).*

Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (6,7 ml, 37 mmol) a una solución de **C51** (4,94 g, 23,1 mmol) en diclorometano (60 ml), y los reactivos se agitaron durante algunos minutos. Luego se agregó el compuesto **C17** (4,93 g, 18,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol) para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 4,18 g, 11,0 mmol, 60%. LCMS *m/z* 380.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 4.72 (br AB cuarteto, J_{AB}=15 Hz, Δv_{AB}=8.3 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.89-4.11 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H).

Ejemplo 13

*7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina (**13**)*



*Etapa 1. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C54**).*

2-metil-4-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C52**)

[preparado de manera análoga a **C63** en la Preparación P2, utilizando cloruro de tetrahidrofuran-2-carbonilo como material de inicio] (0,4 mol) se convirtió en 1-amino-2-metil-4-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C53**) usando el método general para la síntesis de **C64** en la Preparación P2. En este caso, debido a la mejor hidrosolubilidad, la extracción se llevó a cabo con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Mediante análisis de NMR protónica, se concluyó que el material aislado era una mezcla 3:1 de **C53** y su regioisómero 1-amino-2-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. La mezcla se sometió a una reacción con formamida y acetato de formamidina, como se describió para la síntesis de **P2** en la Preparación P2. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió en agua y una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Los extractos se concentraron al vacío, se disolvieron en un pequeño volumen de acetato de etilo, y el producto se extrajo en solución acuosa de carbonato de potasio. El ajuste de la capa acuosa a un pH levemente ácido dio como resultado la precipitación del producto. Se obtuvo producto adicional evaporando la capa acuosa hasta secarse, triturando el residuo con metanol y mediante filtración. El filtrado se trató con una pequeña cantidad de agua, y el metanol se eliminó al vacío. El producto adicional se precipitó del residuo acuoso. Rendimiento combinado: 13,5 g, 61 mmol, 15%. LCMS *m/z* 221.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H).

*Etapa 2. Separación de 7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C55**) y 7-metil-5-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**C56**).*

El compuesto **C54** (3 g) se sometió a cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 um; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El enantiómero que se eluyó primero (1 g), el cual mostró una rotación óptica (-), se denominó de manera arbitraria (2*R*)-enantiómero **C55**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.5, 6.9 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

El enantiómero que se eluyó segundo (1 g), el cual mostró una rotación óptica (+), se denominó, por consiguiente, (2*S*)-enantiómero **C56**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.3, 7.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

*Etapa 3. Síntesis de 7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**C57**).*

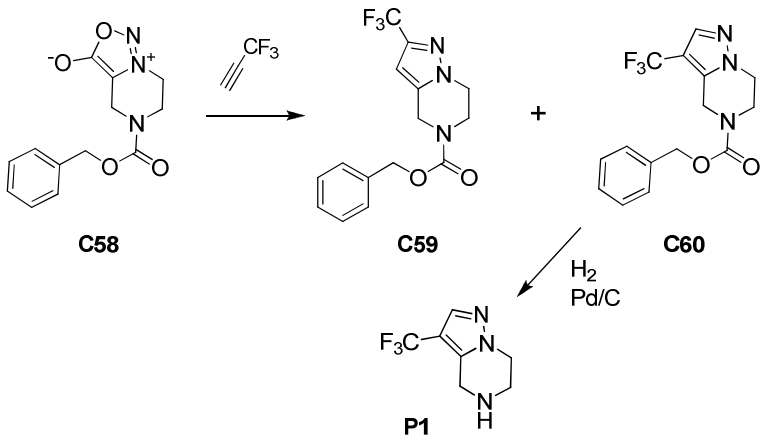
El compuesto **C55** se convirtió en el producto usando el método general descrito para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 1. En este caso, cuando se completó la reacción, se inactivó con 30 mM de solución acuosa de fosfato de potasio que se enfrió a 10 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 30% a 100% de acetato de etilo en heptano) produjo el producto como una goma. Rendimiento: 1,39 g, 5,12 mmol, 86%. LCMS *m/z* 272.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=7.0, 6.9 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 3.92 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 5.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H).

*Etapa 4. Síntesis de 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (**13**).*

El compuesto **C57** se hizo reaccionar con la sal de clorhidrato de **C9** usando el método general descrito para la síntesis de **9** en el Ejemplo 9. En este caso, la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C18, 5 µm; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03 % de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5% a 50% de B), lo que produjo el producto como un sólido. Rendimiento: 20,2 mg, 59,5 µmol, 33%. LCMS *m/z* 340.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.20 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.81 (br d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*=13, 4, 4 Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J*=7.9, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J*=13.4, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J*=16, 9, 5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J*=15, 4, 4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 2H).

Preparación P1

*3-(Trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**P1**)*



*Etapa 1. Síntesis de 3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato*

*de bencilo (**C60**).*

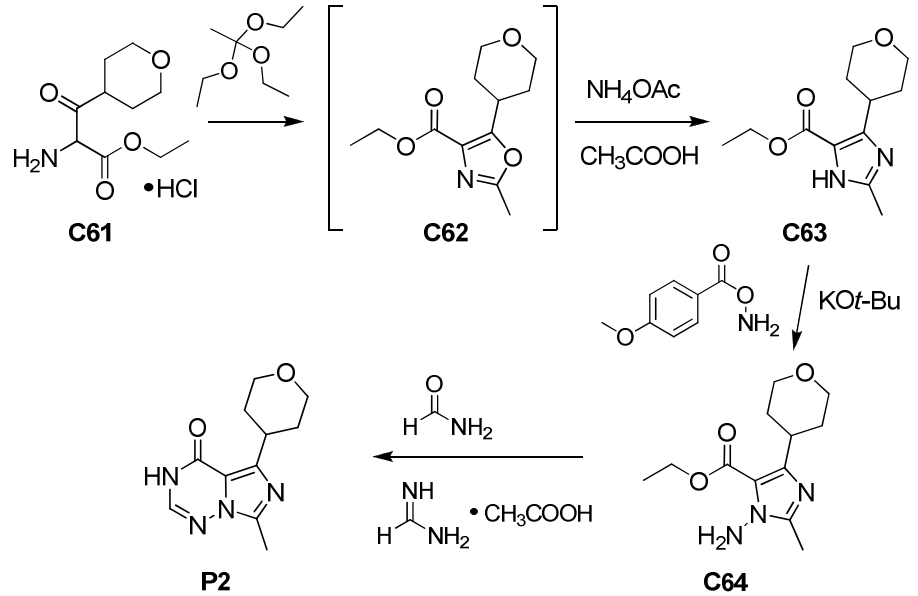
Se disolvió 5-[(benciloxi)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]oxadiazolo[3,4-*a*]pirazin-8-io-3-olato (**C58**, preparado de ácido 4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-2-carboxílico, usando el procedimiento general descrito por T. S. Mansour et al., **2006,** *PCT Intl. Appl. WO 2006/130588*) (65 g, 0,24 mol) en *o*-xileno (250 ml) y se enfrió a –78 °C en un reactor de bomba. Se inyectó 3,3,3-trifluoroprop-1-ino (25 g, 0,27 mol) en la mezcla de reacción, y la bomba se calentó a 270 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener **C60** como cristales blancos. Rendimiento: 7,5 g, 23 mmol, 10%. [El regioisómero, 2-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-carboxilato de bencilo (**C59**), también se aisló, en 61% de rendimiento.]

*Etapa 2. Síntesis de 3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**P1**).*

El compuesto **C60** (7,5 g, 23 mmol) se disolvió en metanol (300 ml) y se trató con 10% de paladio sobre carbón (2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr a temperatura ambiente y 40 psi de hidrógeno, hasta que la absorción de hidrógeno cesó. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío y se volvió a cristalizar de hexanos para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 2,9 g, 15 mmol, 65%. LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 4.01 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H).

Preparación P2

*7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P2**)*



*Etapa 1. Síntesis de 2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C63**).*

Se combinó 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoato de metilo, sal de clorhidrato [**C61**, que se puede preparar de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoato de etilo, sal de clorhidrato (**C11**) en el Ejemplo 3, a través del uso de cloruro de tetrahidro-2*H*-piran-4-carbonilo en lugar de cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo] (200 g, $\leq$0,56 mol) con ortoacetato de trietilo (200 ml, 1,1 mol) en metanol (200 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La concentración al vacío produjo el intermediario crudo, 2-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (**C62**). Se mezcló con ácido acético (500 ml), se trató con acetato de amonio (600 g, 7,8 mol) y se calentó a 99 °C durante 2 días. En ese momento, se agregó más acetato de amonio (100 g, 1,3 mol), y el calentamiento continuó durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (4 l) y agua (2 l), y el pH se ajustó a ~9 con solución acuosa de hidróxido de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l), y las capas orgánicas combinadas se diluyeron con ciclohexano (1 l), se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio (1 l), se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l) y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en dietiléter (1 l) y se sembró; los cristales resultantes se aislaron mediante filtración, para obtener el producto como un sólido. Rendimiento: 75 g, 0,31 mol, 55% de ácido tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico.

*Etapa 2. Síntesis de 1-amino-2-metil-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C64**).*

Una solución de *ter*-butóxido de potasio (36,1 g, 0,32 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó durante 15 minutos a una solución de **C63** (70 g, 0,29 mol) en *N,N*-dimetilformamida (175 ml) a −18 °C, a una temperatura inferior a −10 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 25 minutos más, luego se enfrió a −25 °C, en cuyo momento se agregó una solución de *O*-(4-metoxibenzoil)hidroxylamina (L. Parlanti et al., *Org. Lett* **2007**, *9*, 3821-3824) (58,5 g, 0,35 mol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) durante 5 minutos, a una temperatura de reacción inferior a −15 °C. {*Precaución: durante esta tarea, hubo indicios de descomposición lenta del reactivo de aminación, como se demostró mediante evolución de gas, posiblemente desencadenada por el contacto de reactivo puro o solución concentrada con productos punzantes*}. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se agregaron agua (150 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 ml), y la mezcla se extrajo con acetato

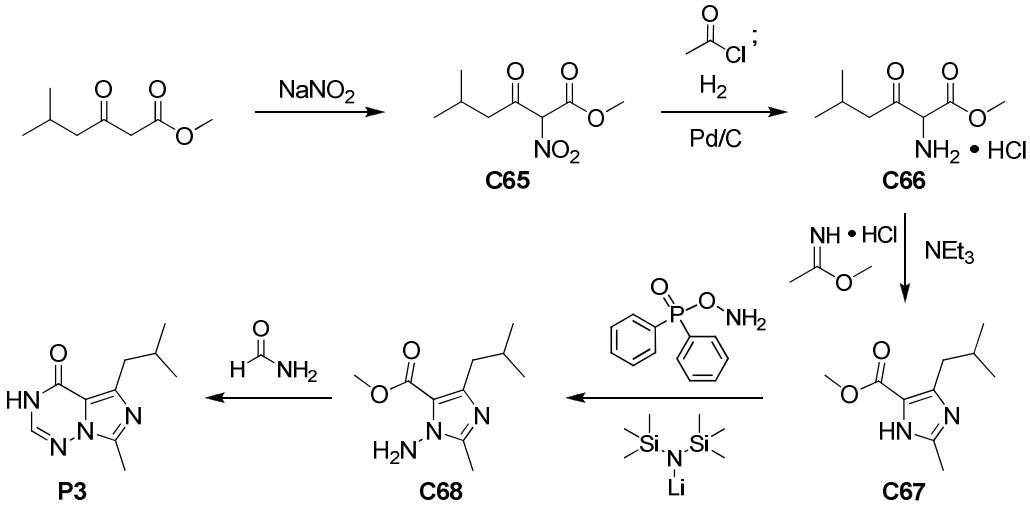
de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 300 ml); las capas orgánicas combinadas se concentraron, se volvieron a disolver en metiléster de ter-butilo (500 ml), se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Los residuos combinados se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0% a 4% de metanol en acetato de etilo) para obtener el producto como un aceite amarillo pálido, que se solidificó en reposo. Rendimiento: 60 g, 0,24 mol, 83%.

*Etapa 3. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P2**).*

El compuesto **C64** (57 g, 0,23 mol), formamida (57 ml) y acetato de formamidina (57 g) se combinaron y se calentaron a 95 °C durante 24 horas. Después de que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trituró con solución acuosa de bicarbonato de potasio (60 g en 300 ml de agua) y se filtró. El sólido recolectado se lavó primero con agua (3 x 80 ml) y luego con metiléter de ter-butilo (2 x 100 ml), lo que produjo el producto como un polvo blanco. Rendimiento: 45,7 g, 0,195 mol, 85%. LCMS *m/z* 235.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.89 (br dd, *J*=11, 3 Hz, 2H), 3.27-3.42 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.62 (br d, *J*=12.7 Hz, 2H).

Preparación P3

*5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (**P3**)*



*Etapa 1. Síntesis de 5-metil-2-nitro-3-oxohexanoato de metilo (**C65**).*

Se agregó una solución de nitrito de sodio (232 g, 3,36 mol) en agua (560 ml)

por goteo durante 1,5 horas a una solución de 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (400 g, 2,53 mol) en ácido acético glacial (510 ml) de 20 a 25 °C. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (1,3 l), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,5 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2,5 l), solución acuosa de bicarbonato de sodio (2,5 l) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1,0 l). Después de secarse en sulfato de sodio, los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 456 g, 2,24 mol, 89%.

*Etapa 2. Síntesis de 2-amino-5-metil-3-oxohexanoato de metilo, sal de clorhidrato (**C66**).*

A una solución de **C65** (151 g, 0,743 mol) en metanol (500 ml) a 10 °C, se agregó cloruro de acetilo (105,5 ml, 1,48 mol) por goteo. Después de completar la adición, la reacción se mantuvo a 10 °C durante 30 minutos, y luego se agregó cuidadosamente 10% de paladio sobre carbón (15 g). La mezcla se hidrogenó en 50 psi de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en dietiléter (1 l), se filtró y se lavó con dietiléter adicional para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 138 g, 0,658 mol, 89%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br s, 3H), 5.26 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

*Etapa 3. Síntesis de 4-isobutil-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C67**).*

Se agregó trietilamina (140 ml, 1,00 mol) por goteo a una solución de etanimidoato de metilo, sal de clorhidrato (88 g, 0,80 mol) en metanol (520 ml). Luego se agregó por goteo una solución de **C66** (42 g, 0,20 mol) en metanol (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se dividió en acetato de etilo (800 ml) y agua (500 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml), luego se secaron en en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a cristalizar de acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para obtener el producto como un sólido amarillo claro. Rendimiento: 16,2 g, 82,5 mmol, 41%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (v br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Etapa 4. Síntesis de 1-amino-4-isobutil-2-metil-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (**C68**).*

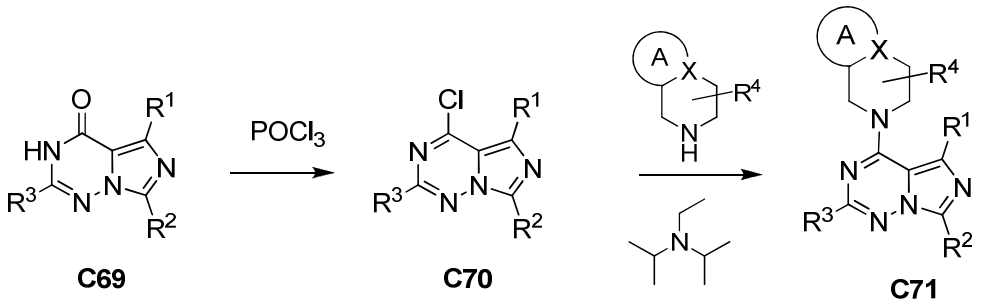
Una solución de **C67** (51 g, 0,26 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) se enfrió de −10 a −20 °C. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 286 ml, 0,286 mol) por goteo, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (72,7 g, 0,312 mol; *Precaución: óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que demostró la capacidad de descomponerse en forma de explosión en condiciones ambientales. Este uso debe controlarse cuidadosamente*) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) en porciones; después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora de −10 a −20 °C. Se agregó agua hasta que la suspensión se tornó transparente, y la mezcla se extrajo con dietiléter (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 l), se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para obtener el producto como un líquido amarillo. Rendimiento: 37 g, 0,175 mol, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Etapa 5. Síntesis de 5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (**P3**).*

Una mezcla de **C68** (137 g, 0,648 mol) en formamida (800 ml) se calentó a 170 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 l), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se volvió a cristalizar de acetato de etilo para obtener el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 54 g, 0,26 mol, 40%. LCMS *m/z* 207.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.88 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

Método A

Introducción de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina a través de un intermediario de cloro



*Etapa 1. Síntesis de 4-cloro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazinas **C70**.*

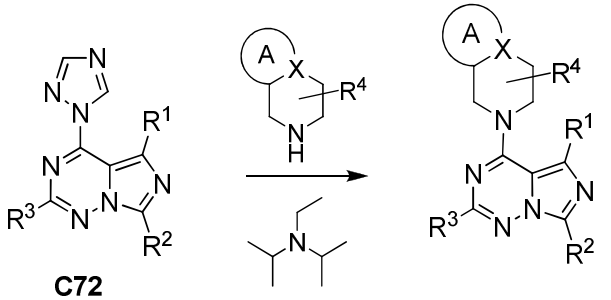
La imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona **C69** (1 equivalente) aproximadamente sustituida se mezcló con oxicloruro de fósforo (alrededor de 20 equivalentes), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa.

*Etapa 2. Síntesis de 4-amino-substituted imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazinas **C71**.*

El reactivo de amina (alrededor de 0,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (250 µl) y *N,N*-diisopropiletilamina (250 µl), y se trató con una solución de cloruro **C70** (alrededor de 0,125 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción se consideró completa mediante análisis MS, luego se diluyó con metanol (1 ml), se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5% a 100% de B) para obtener el producto.

Método B

*Introducción de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina mediante el desplazamiento de triazol*



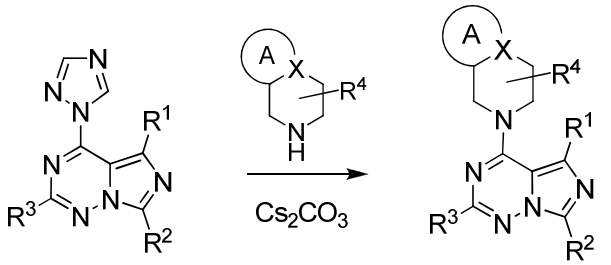
C72

El reactivo de amina (alrededor de 0,11 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (250 µl) y se trató con una solución del triazol adecuado **C72** (alrededor de 0,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,25 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (28 µl). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 44 horas y luego se dividió en agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml que se llenó con sulfato de sodio (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces, y los eluatos combinados del cartucho se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0.03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v), usando el gradiente adecuado) para obtener el producto.

Método C

Introducción alternativa de un sustituyente 4-amino en un núcleo de imidazo[5,1-

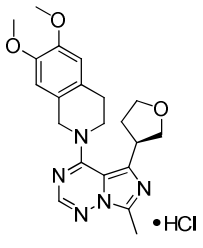
f*][1,2,4]triazina mediante el desplazamiento de triazol*

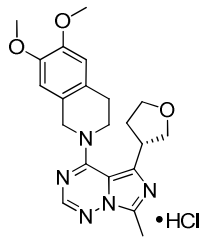
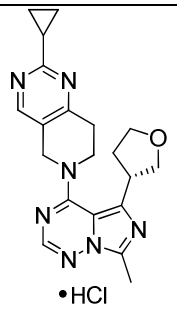
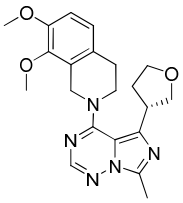
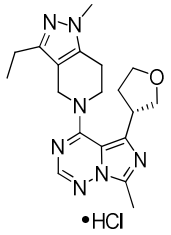
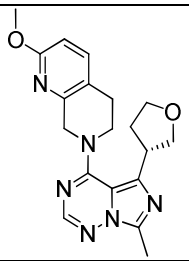


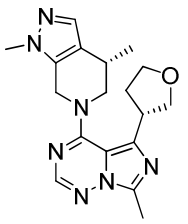
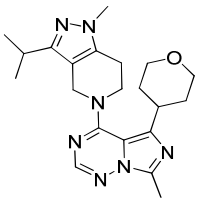
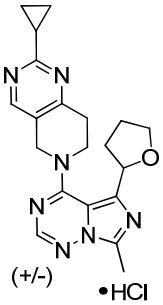
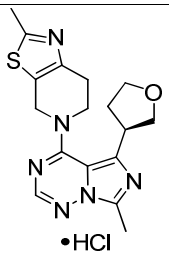
C72

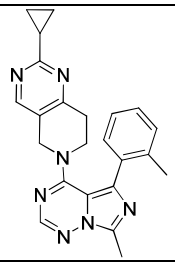
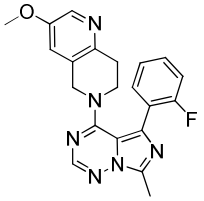
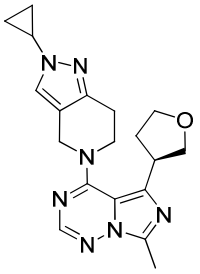
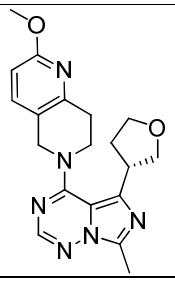
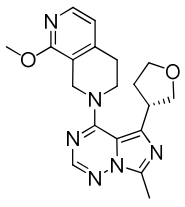
El reactivo de amina (82,5 µmol) se trató con una solución del triazol adecuado **C72** (75 µmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,3 ml). Se agregó carbonato de cesio (alrededor de 25 mg, ~75 µmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se dividió en agua (1,5 ml) y acetato de etilo (2,5 ml). La capa orgánica se eluyó a través de un cartucho de extracción de fase sólida de 6 ml que se llenó con sulfato de sodio (aproximadamente 1 g). Esta extracción se repitió dos veces, y los eluatos combinados del cartucho se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC de fase inversa (columna: Waters XBridge C_{18}; fase móvil A: 0,03% de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v), usando el gradiente adecuado) para obtener el producto.

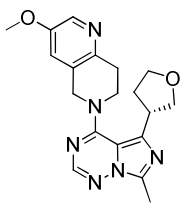
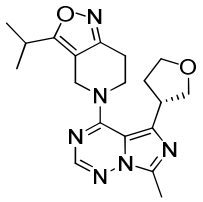
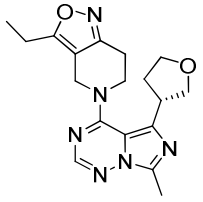
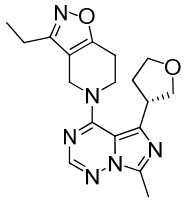
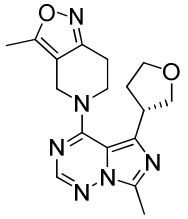
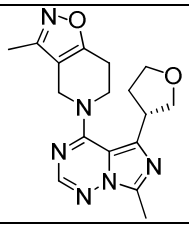
Tabla 6. Estructuras, método de preparación y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 14-64.

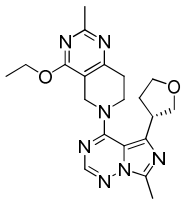
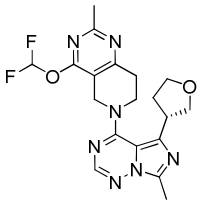
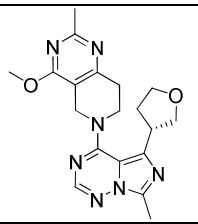
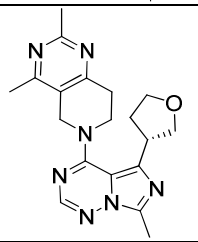
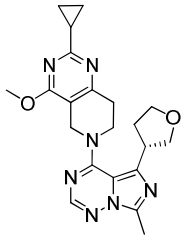
Número de ejemplo	Estructura	Método de preparación; Fuente de materiales de inicio no comerciales	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); LCMS, ion observado *m/z* $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); LCMS *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique lo contrario)
14		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.86-4.97 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H); APCI *m/z* 396.1 $[M+H]^+$

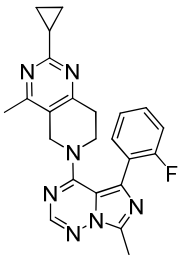
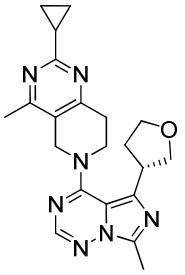
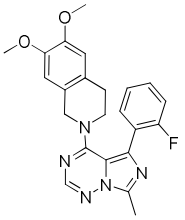
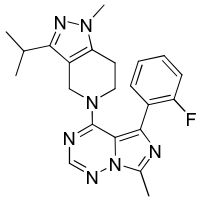
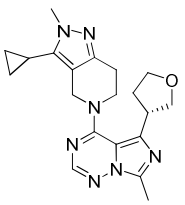
15		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.91 (s, 2H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de agua), 4.24 (ddd, *J*=8.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.81 (2 singuletes, 6H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.23 (m, 1H); APCI *m/z* 396.0 $[M+H]^+$
16		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.04-4.32 (m, 5H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 4H); APCI *m/z* 378.2 $[M+H]^+$
17		Método A; **C15**[1]	7.88 (s, 1H), 6.85 (AB cuarteto, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=16.7 Hz, 2H), 4.91 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.68 (br s, 3H), 2.42-2.53 (m, 2H); 396.2
18		Ejemplo 10; **C17**[2]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.14 (dd, *J*=8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.61 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$
19		Ejemplo 6	7.89 (s, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H); 367.1

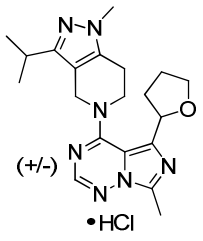
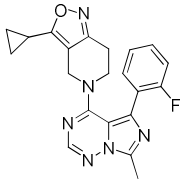
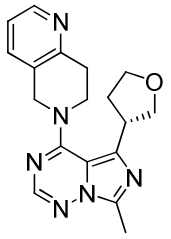
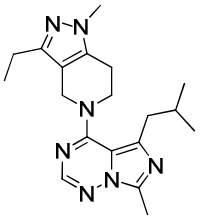
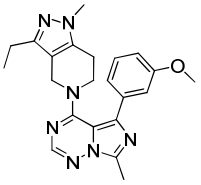
20		Ejemplo 6[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.95 (d, mitad de cuarteto AB, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, mitad del patrón ABX, *J*=15.9, 1.5 Hz, 1H), 4.31 (br dd, *J*=13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.8-3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*=13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.54 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); 354.3
21		Ejemplo 10; **P2**[2]	7.85 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.14 (dd, *J*=11.5, 3.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 2H), 3.16 (tt, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 2.87 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.75 (br d, *J*=13 Hz, 2H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 396.4 $[M+H]^+$
22		Ejemplo 10; **C54**[4]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.49-5.52 (m, 1H), 5.09 (AB cuarteto, J_{AB}=16.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=19.8 Hz, 2H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.3-3.39 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de solvente), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H); 378.1
23		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 3.90-4.26 (m, 7H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H); 357.1

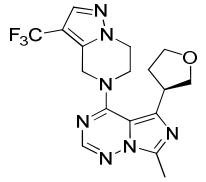
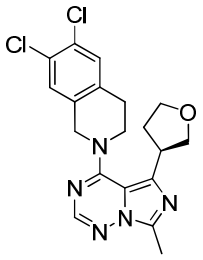
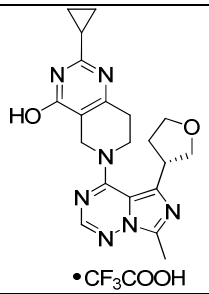
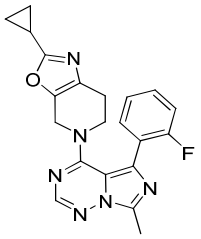
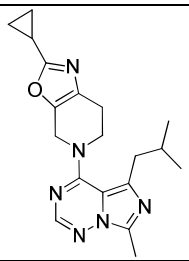
24		Ejemplo 10; **C45**	7.96 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 4.23-4.47 (br m, 2H), 3.66-3.92 (br m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.62 (br m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 4H); APCI *m/z* 398.1 $[M+H]^+$
25		Ejemplo 2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05-8.07 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.6, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=9.3, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H); 391.1
26		Ejemplo 10; **C16, C48**	7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.71 (AB cuarteto, J_{AB}=15.1 Hz, Δv_{AB}=11.2 Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.16 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 3.92-4.05 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.05 (dd, *J*=6.0, 5.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 0.99-1.11 (m, 4H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$
27		Ejemplo 6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89-4.20 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27-2.46 (m, 2H); 367.2
28		Ejemplo 6[5]	7.96 (br d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.70 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.76 (br AB cuarteto, J_{AB}=17.5 Hz, Δv_{AB}=5.1 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J*=8.1, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39-2.50 (m, 2H); 367.1

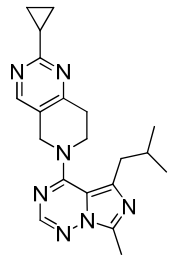
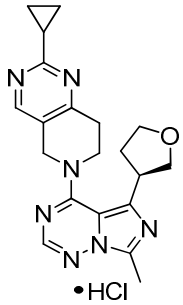
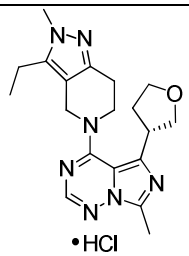
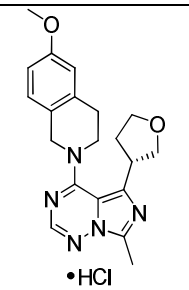
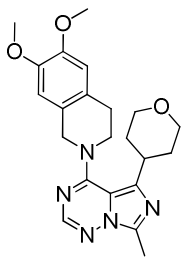
29		Ejemplo 6	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 4.85 (br AB cuarteto, J_{AB}=17 Hz, Δv_{AB}=8 Hz, 2H), 4.12 (dd, J=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, J=8.1, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H); 367.1
30		Ejemplo 10; **C17**[2]	7.90 (s, 1H), 4.69 (AB cuarteto, J_{AB}=15.2 Hz, Δv_{AB}=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.83-4.05 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H)
31		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7.89 (s, 1H), 4.66 (AB cuarteto, J_{AB}=15.1 Hz, Δv_{AB}=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.84-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H), 2.75 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3H)
32		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7.88 (s, 1H), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.6 Hz, 3H)
33		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7.89 (s, 1H), 4.63 (br AB cuarteto, J_{AB}=15 Hz, Δv_{AB}=14 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.85-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.28-2.48 (m, 2H)
34		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7.88 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.91-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

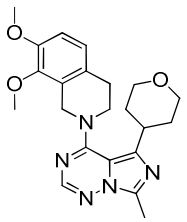
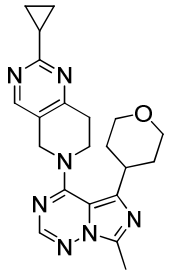
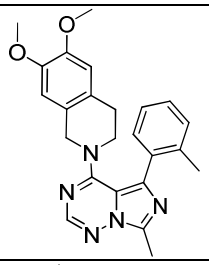
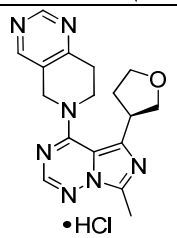
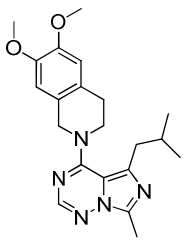
35		Ejemplo 6[8]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 4.76 (br AB cuarteto, J_{AB}=16.5 Hz, Δv_{AB}=16.0 Hz, 2H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.5, 7.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.82-4.13 (m, 5H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.5 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); 396.3
36		Ejemplo 6[9]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J_{HF}=71.6 Hz, 1H), 4.83 (br AB cuarteto, J_{AB}=17.0 Hz, Δv_{AB}=9.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.81-4.07 (m, 4H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H); 418.3
37		Método B; **C17**[10]	1.53 minutos[11]; 382.3
38		Método B; **C17**[12]	1.46 minutos[11]; 366.3
39		Ejemplo 35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.81 (s, 1H), 4.63 (br AB cuarteto, J_{AB}=16.7 Hz, Δv_{AB}=13.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, *J*=8.2, 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-4.00 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 2H); 408.3

40		Ejemplo 38; **C6**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dddd, *J*=8.3, 7.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.00 (v br s, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.95-1.04 (m, 4H); 416.2
41		Ejemplo 40; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (s, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 4.10 (dd, *J*=7.6, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 4H); 392.3
42		Ejemplo 10; **C6**	7.96 (s, 1H), 7.64-7.73 (br m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08 (br dd, *J*=9, 9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.84-3.90 (br m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.74 (br s, 3H), 2.65-2.72 (br m, 2H); APCI *m/z* 420.0 $[M+H]^+$
43		Ejemplo 10; **C6**[2]	7.90 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.6-4.4 (v br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.7 (br m, 2H), 2.57 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 406.1 $[M+H]^+$
44		Ejemplo 10; C17, **C50** y **C49**[14]	7.87 (s, 1H), 4.68 (AB cuarteto, J_{AB}=14.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=15.9 Hz, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*=6.1, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.44 (m, 2H), 1.6-1.70 (m, 1H, supuesto; parcialmente enmascarado por pico de agua), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H); 380.4

45		Ejemplo 10; **C54**[2]	7.88 (s, 1H), 5.15 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.06 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.60 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.91 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (ddd, *J*=13.2, 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (br ddd, *J*=16, 9.5, 5 Hz, 1H), 2.96 (septeto, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.78 (br ddd, *J*=16, 4, 4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)[15]; 382.1
46		Ejemplo 10; **C6, C30**	7.97 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J*=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.83-3.96 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 1H), 0.79-0.94 (m, 4H); 391.0
47		**C17**[16]	8.50 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-2.47 (m, 2H); APCI *m/z* 336.7 $[M+H]^+$
48		Ejemplo 10; **P3**[2]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.83 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (br dd, *J*=5.7, 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 354.1
49		Ejemplo 7; **C35**[17]	7.94 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.92-3.98 (br m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.64-2.70 (br m, 2H), 2.27 (br q, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 403.6 $[M+H]^+$

50		Ejemplo 10; **C16, P1**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 5.02 (AB cuarteto, J_{AB}=17.0 Hz, Δv_{AB}=12.8 Hz, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.27 (br ddd, *J*=14, 6, 5 Hz, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.96-4.13 (m, 3H), 3.64-3.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 2H); 394.1
51		**C16**[16]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.88 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H); 404.6
52		Ejemplo 10; **C17**[18]	1.64 minutos[19]; 394.1
53		Ejemplo 10; **C6, C40**	7.96 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dddd, *J*=8.2, 7.4, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.36-4.39 (m, 2H), 3.76-3.89 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.35-2.43 (br m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 0.99 (br d aparente, *J*=6.7 Hz, 4H)
54		Ejemplo 10; **P3, C40**	7.87 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 4H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 353.6

55		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.98 (dd, *J*=6.1, 6.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J*=6.0, 5.9 Hz, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 364.1
56		**C16**[20]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 3H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.19-3.3 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 1.24 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.15 (br d, *J*=6.2 Hz, 2H); APCI *m/z* 378.1 $[M+H]^+$
57		**C15**[2,20]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.16 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.85-4.28 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.7 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$
58		Ejemplo 10; **C15**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.24 (ddd, *J*=8.5, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.22 (m, 1H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$.
59		Ejemplo 10; **P2**	7.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=5.7 Hz, 2H, supuesto; parcialmente enmascarado por señal de metilo), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.15 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.75 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H); 410.4

60		Método A; **P2**[1]	7.86 (s, 1H), 6.86 (AB cuarteto, J_{AB}=8.4 Hz, Δv_{AB}=22.3 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.14 (br dd, *J*=11, 4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.21 (tt, *J*=11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.04 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.83 (br d, *J*=13 Hz, 2H); 410.4
61		Ejemplo 10; **P2**	8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.5, 4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.10 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 3H), 1.73 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H); APCI *m/z* 392.2 $[M+H]^+$
62		Ejemplo 10	7.94 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.0-6.3 (v br s, 1H), 4.2-4.5 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.6-3.9 (br m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43-2.64 (br m, 2H), 2.30 (s, 3H); APCI *m/z* 416.1 $[M+H]^+$
63		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.92-4.27 (m, 7H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H); 338.0
64		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.02 (dd, *J*=5.9, 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 382.1

1. La cadena lateral de amina se puede preparar de acuerdo con C. Lamas et al., *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 3865-3868, y luego mediante reducción de la porción de imina usando borohidruro de sodio en metanol.

2. La cadena lateral de amina se preparó de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

3. El requisito (4*S*)-1,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina se preparó de la siguiente manera. La reacción de **C8** a temperatura elevada con trimetilboroxina en presencia de carbonato de sodio y tetrakis(trifenilfosfine)paladio(0) produjo 1,4-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina. Este material se redujo usando el método descrito para la síntesis de **C9** de **C8** en el Ejemplo 2; el producto se sometió a cromatografía de fluido supercrítico para separar los enantiómeros (columna: Chiral Technologies, Chiralpak IC, 5 µm; Eluyente: 4:1 dióxido de carbono/metanol). El enantiómero que se eluyó segundo se recolectó y se usó para la síntesis del Ejemplo 20. La estereoquímica absoluta se asignó de manera arbitraria.

4. La sal de clorhidrato del producto se generó usando una solución de cloruro de acetilo en metanol.

5. Se convirtió 4-iodo-2-metoxipiridin-3-carbaldehído en 1-metoxi-2,7-naftiridina usando los métodos descritos por A. Numata et al., *Synthesis* **1999,** 306-311. La posterior hidrogenación en ácido acético, en catálisis de óxido de platinio(IV), produjo el requisito 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina.

6. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 31 y 32. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono/metanol) produjo el Ejemplo 31 como el isómero que se eluyó primero y el Ejemplo 32 como el isómero que se eluyó segundo.

7. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 33 y 34. La separación mediante cromatografía de fluido supercrítico (columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluyente: 3:1 dióxido de carbono/metanol) produjo el Ejemplo 33 como el isómero que se eluyó primero y el Ejemplo 34 como el isómero que se eluyó segundo.

8. 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se puede preparar usando el método general de E. Kretzschmar y P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, se convirtió en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo mediante tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con etóxido de sodio fue seguido de eliminación hidrogenolítica del grupo protector para obtener el requisito 4-etoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

9. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 8) con cloro(difluoro)acetato de sodio y carbonato de cesio para generar 4-(difluorometoxi)-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector produjo el requisito 4-(difluorometoxi)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-

d]pirimidina.

10. El requisito amina se puede preparar de manera análoga a la síntesis descrita en la nota al pie 8.

11. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,05 % de ácido trifluoroacético en agua (v/v); fase móvil B: 0,05% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0% a 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; velocidad de flujo: 2 ml/minuto.

12. Se hizo reaccionar 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (Véase la nota al pie 8) con ácido metilborónico y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) para generar 2,4-dimetil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector produjo el requisito 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

13. En este caso, el grupo protector benciloxicarbonilo se eliminó a través del uso de yoduro de trimetilsililo.

14. Este Ejemplo se preparó usando una mezcla de **C50** y **C49**. Los isómeros del producto final se separaron mediante HPLC (columna: Chiralcel OJ-H; fase móvil: 3:1 dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo 44 fue el isómero que se eluyó primero. La regioquímica se asignó como se muestra, sobre la base de experimentos NOE.

15. Los datos de NMR se obtuvieron sobre la base libre, antes de la generación de la sal de clorhidrato.

16. La etapa final en la síntesis se llevó a cabo en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.

17. Las dos etapas finales en este caso se llevaron a cabo en un reactor de microondas a 150 ºC. El catalizador usado en la etapa final fue [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y el rendimiento total de estas dos etapas fue menor de 5%.

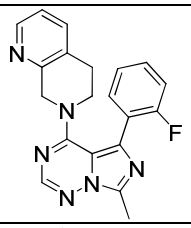
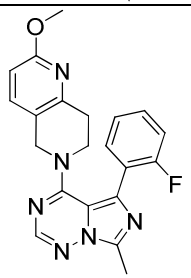
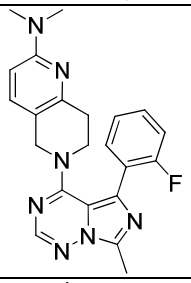
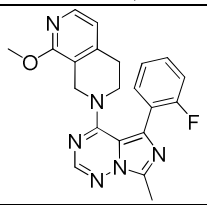
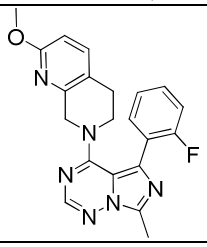
18. En este caso, la amina se puede preparar mediante el método de B. T. Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18,* 2103-2108, y luego eliminación del grupo *ter*-butoxicarbonilo.

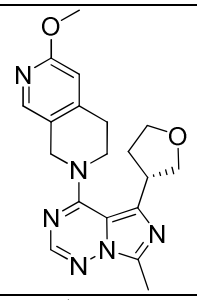
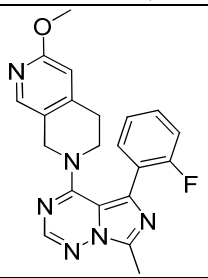
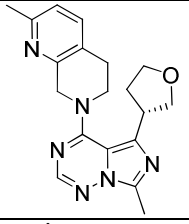
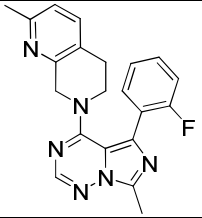
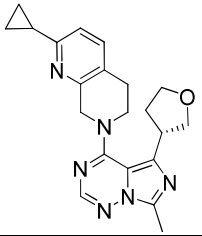
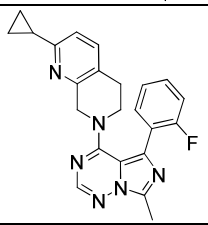
19. Condiciones de HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; fase móvil A: 0,03 % de hidróxido de amonio en agua (v/v); fase móvil B: 0,03% de hidróxido de amonio en acetonitrilo (v/v); gradiente: 5,0% a 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; velocidad de flujo: 2 ml/minuto).

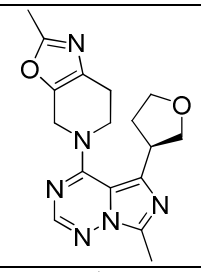
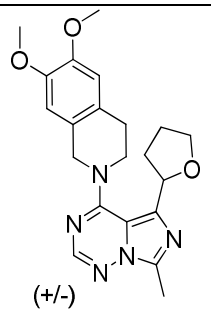
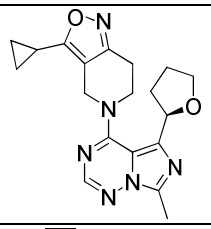
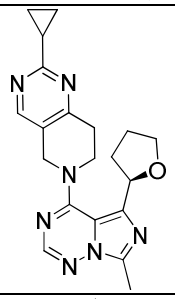
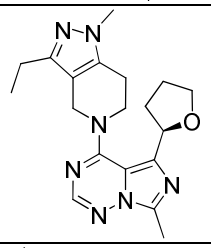
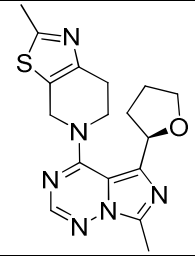
20. La etapa final se llevó a cabo mediante una condensación usando

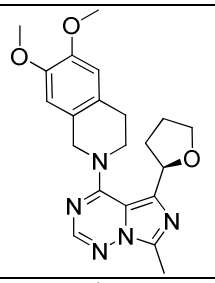
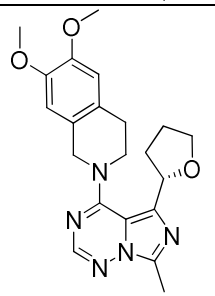
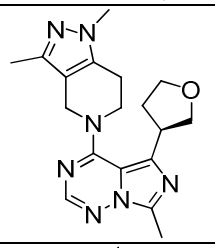
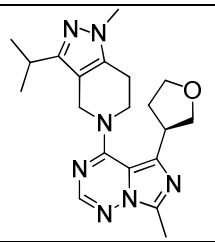
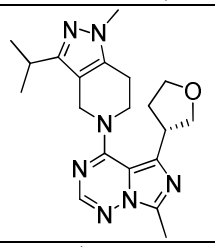
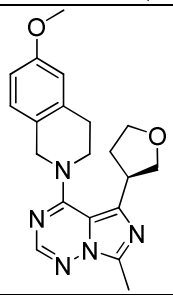
hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

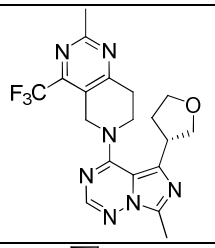
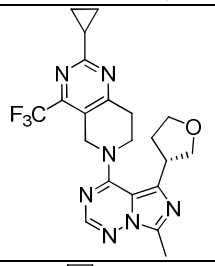
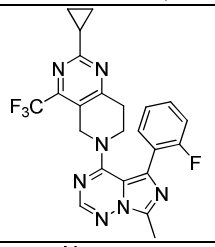
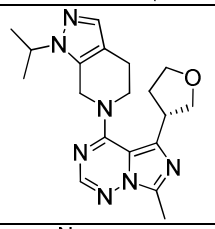
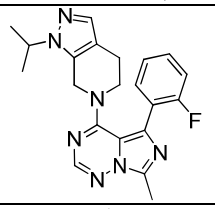
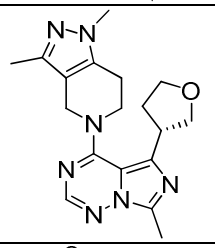
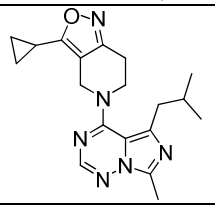
Tabla 7. Estructuras, método de preparación y datos fisicoquímicos de los Ejemplos 65-175.

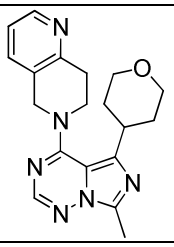
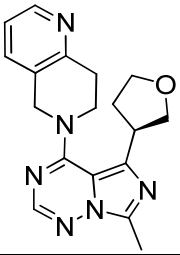
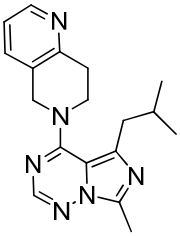
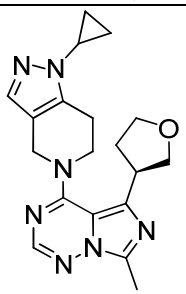
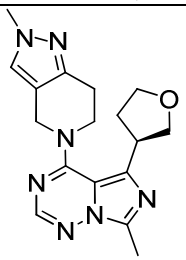
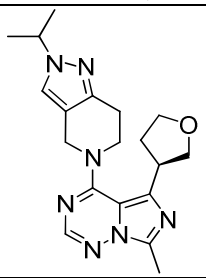
Número de ejemplo	Estructura	Método de preparación; Fuente de materiales de inicio no comerciales	LCMS *m/z* $[M+H]^+$
65		**C6**[1]	361.2
66		**C6**[1]	391.1
67		**C6**[1,2]	404.2
68		**C6**[1,3]	391.1
69		**C6**[1]	391.2

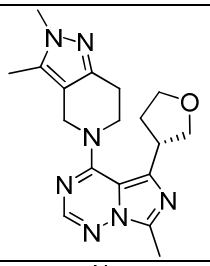
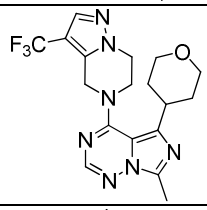
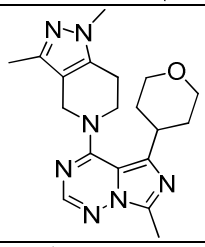
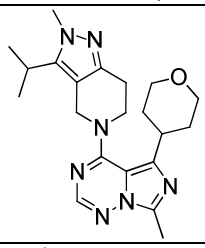
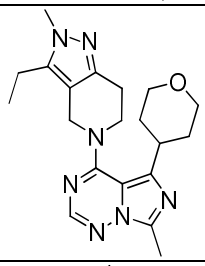
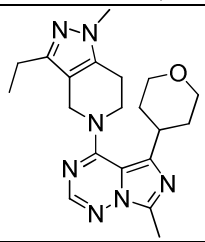
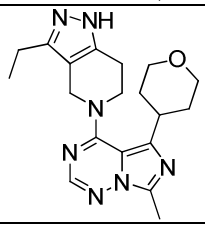
70		Ejemplo 6	367.3
71		**C6**[1]	391.0
72		Ejemplo 6	351.1
73		Ejemplo 6; **C6**	375.1
74		Ejemplo 6[4]	377.1
75		Ejemplo 6; **C6**[4]	401.0

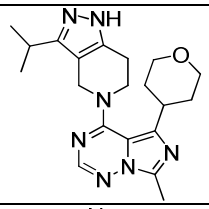
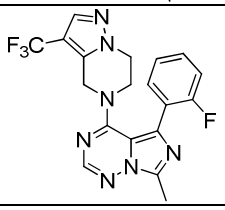
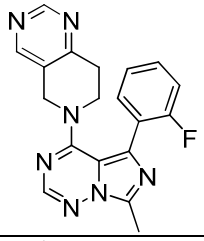
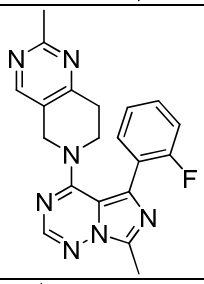
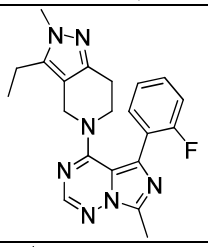
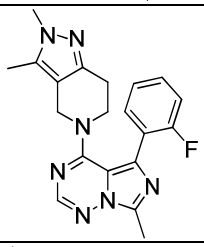
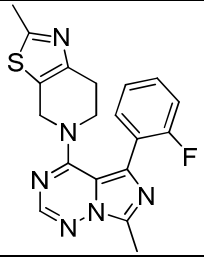
76		Ejemplo 10; **C16**	341.1
77		**C54**[5,6]	396.0
78		**C57**[7], **C30**[5]	367.1
79		**C57**[7,5]	378.2
80		**C57**[7,5,8]	368.2
81		**C57**[7,5]	357.1

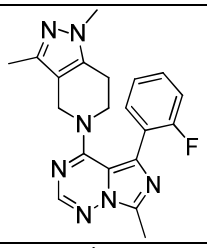
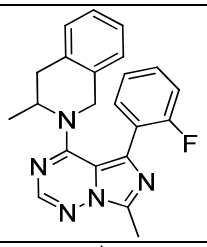
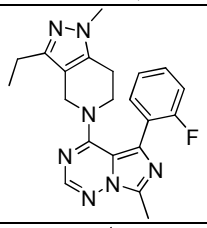
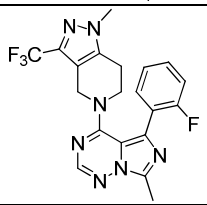
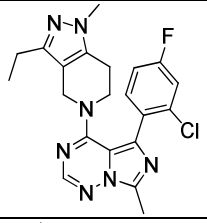
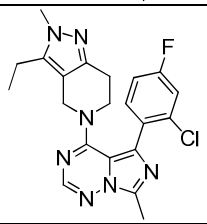
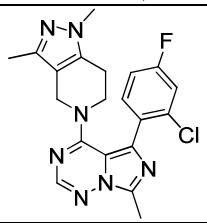
82		**C57**[7,5]	396.2
83		**C56**[7,5,6]	396.2
84		Ejemplo 10; **C16**[8]	354.1 (APCI)
85		Ejemplo 10; **C16**[8]	382.1 (APCI)
86		Ejemplo 10; **C17**[8]	382.1 (APCI)
87		Ejemplo 10; **C16**	366.1 (APCI)

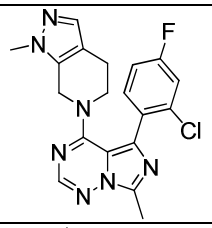
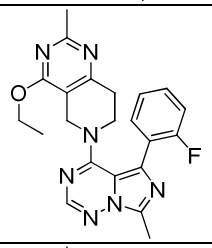
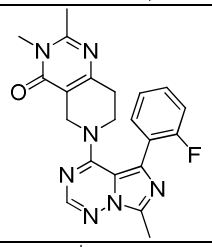
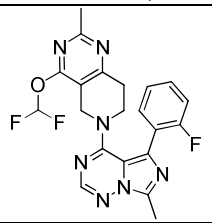
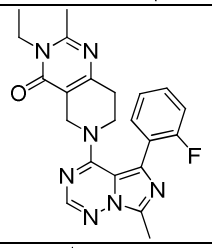
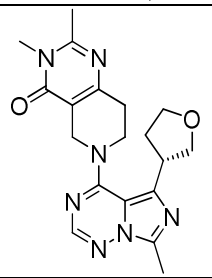
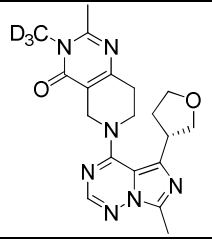
88		Ejemplo 6[9]	420.1
89		Ejemplo 6[9]	446.1
90		Ejemplo 6; **C6**[9]	470.0
91		Ejemplo 2; **C17**	368.2
92		Ejemplo 2	392.2
93		Ejemplo 10; **C17**[8]	354.4
94		Ejemplo 10; **P3, C30**	353.1

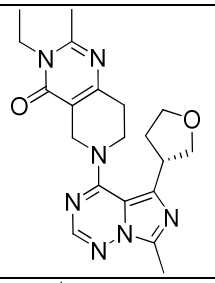
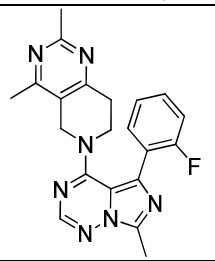
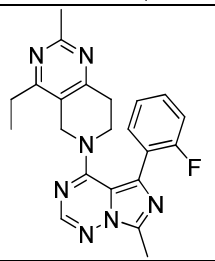
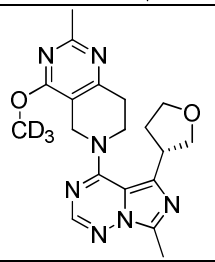
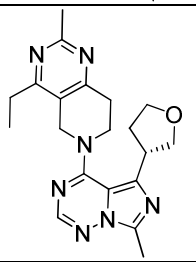
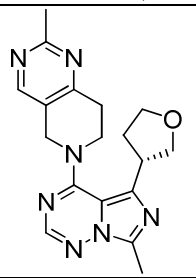
95		Ejemplo 10; **P2**	351.1
96		Ejemplo 3; **C16**	336.7 (APCI)
97		Ejemplo 3; **P3**	322.8 (APCI)
98		Ejemplo 10; **C16**[10]	366.1 (APCI)
99		Ejemplo 10; **C16**	340.2 (APCI)
100		Ejemplo 10**; C16**[11]	368.3 (APCI)

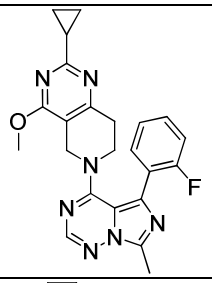
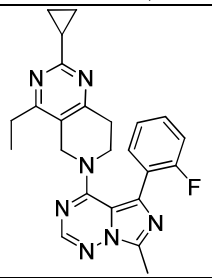
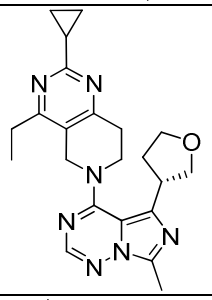
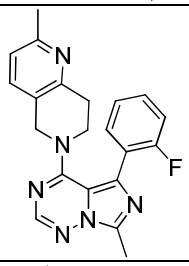
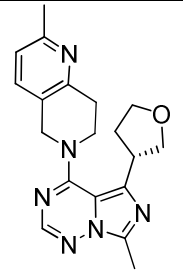
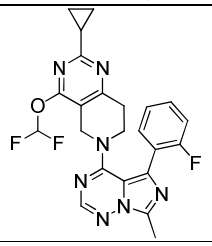
101		**C15**[12,8]	354.2
102		Método A; **P2, P1**	408.1
103		Método A; **P2**[8]	368.2
104		Método A; **P2**[8]	396.2
105		Método A; **P2**[8]	382.2
106		Ejemplo 10; **P2**[8]	382.2 (APCI)
107		Método A; **P2**[8]	368.2

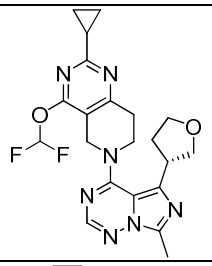
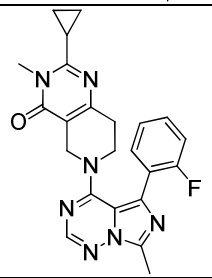
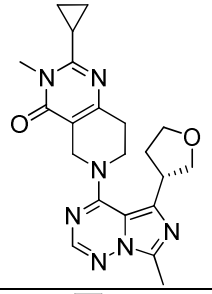
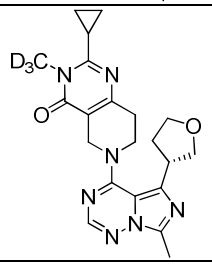
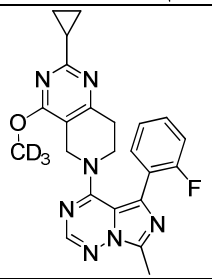
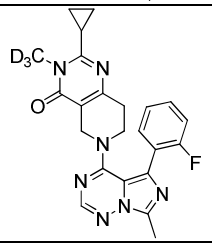
108		Método A; **P2**[8]	382.2
109		Método C; **C6, P1**	418.2
110		Método C; **C6**	362.1
111		Ejemplo 2	376.4
112		Método C; **C6**[8]	392.2
113		Método C; **C6**[8]	378.2
114		Método C; **C6**	381.2

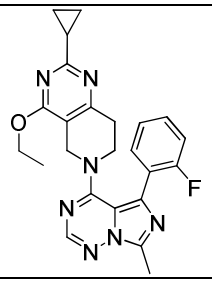
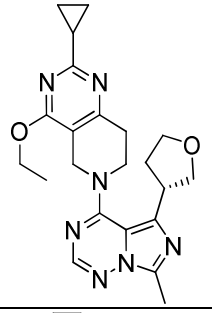
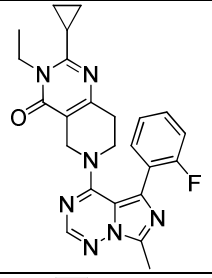
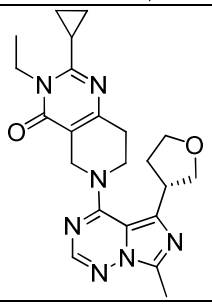
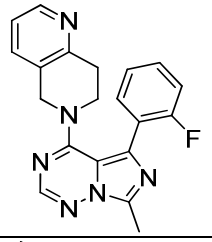
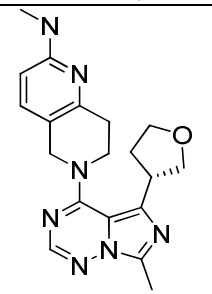
115		Método C; **C6**[8]	378.2
116		Método C; **C6**	374.2
117		Método C; **C6**[8]	392.2
118		Ejemplo 6; **C6**[8]	432.2
119		Método C[13,8]	426.1, 428.1
120		Método C[13,8]	426.1, 428.1
121		Método C[13,8]	412.1, 414.1

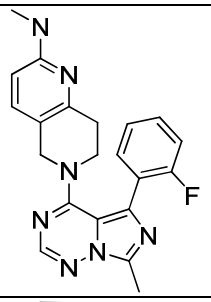
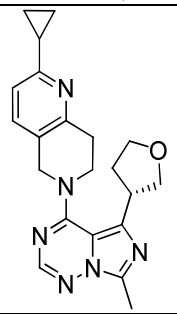
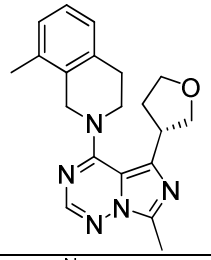
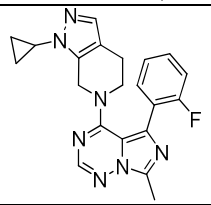
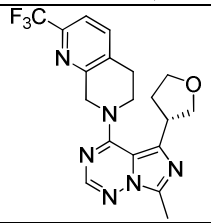
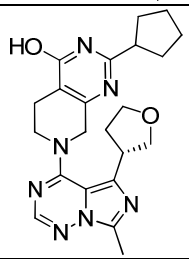
122		Método C; **C9**[13]	398.1, 400.1
123		Método B; **C6**[14]	420.1
124		Método B; **C6**[15]	406.1
125		Método B; **C6**[16]	442.1
126		Método B; **C6**[15]	420.1
127		Método B; **C17**[15]	382.1
128		Método B; **C17**[15]	385.2

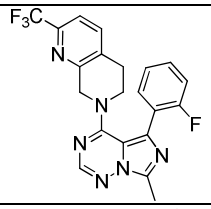
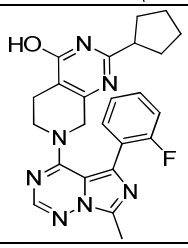
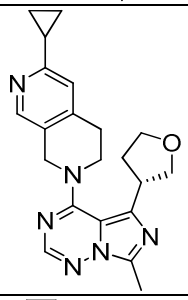
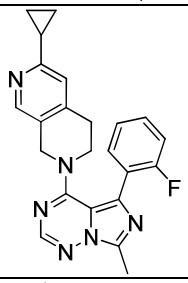
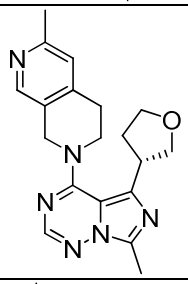
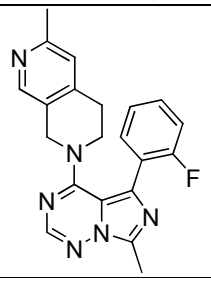
129		Método B; **C17**[15]	396.1
130		Método B; **C6**[17]	390.2
131		Método B; **C6**[18]	404.2
132		Método B; **C17**[14]	385.3
133		Método B; **C17**[18]	380.3
134		Ejemplo 2; **C17**	352.2

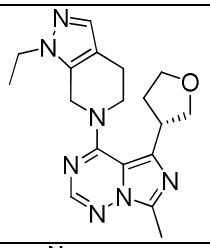
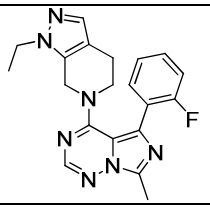
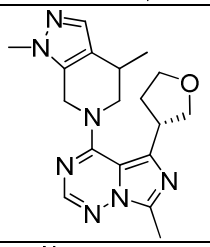
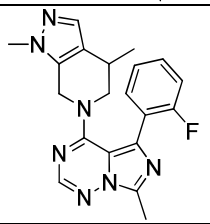
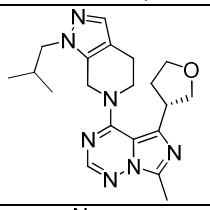
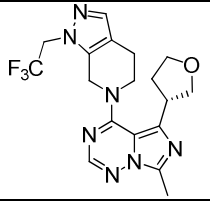
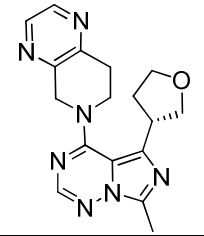
135		Ejemplo 2; **C6**[14]	432.1
136		Ejemplo 2; **C6**[19]	430.2
137		Ejemplo 2; **C17**[19]	406.3
138		Ejemplo 2; **C6**	375.3
139		Ejemplo 2; **C17**	351.3
140		Ejemplo 2; **C6**[16]	468.1

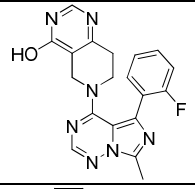
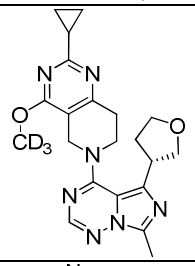
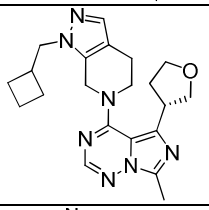
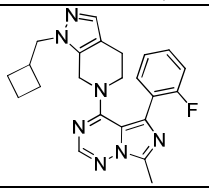
141		Ejemplo 2; **C17**[16]	444.3
142		Ejemplo 2; **C6**[15]	432.1
143		Ejemplo 2; **C17**[15]	408.2
144		Ejemplo 2; **C17**[15]	411.1
145		Ejemplo 2; **C6**[15]	435.1
146		Ejemplo 2; **C6**[15]	435.1

147		Ejemplo 2; **C6**[15]	446.1
148		Ejemplo 2; **C17**[15]	422.1
149		Ejemplo 2; **C6**[15]	446.1
150		Ejemplo 2; **C17**[15]	422.1
151		Ejemplo 2; **C6**	361.1
152		**C17**[1,20]	366.2

153		**C6**[1,20]	390.1
154		**C17**[1,21]	377.2
155		Ejemplo 2; **C17**	350.3
156		**C6, C27**[1]	390.1
157		Ejemplo 2; **C17**	405.1
158		Ejemplo 2; **C17**[14]	422.1

159		Ejemplo 2; **C6**	429.0
160		Ejemplo 2; **C6**[14]	446.1
161		Ejemplo 2; **C17**[21]	377.1
162		Ejemplo 2; **C6**[21]	401.0
163		Ejemplo 2; **C17**[21]	351.1
164		Ejemplo 2; **C6**[21]	375.0

165		Ejemplo 2; **C17**	354.1
166		Ejemplo 2; **C6**	378.0
167		Ejemplo 6; **C17**[22]	354.1
168		Ejemplo 6; **C6**[22]	378.0
169		Ejemplo 2; **C17**	382.1
170		Ejemplo 6: **C17**[23]	408.1
171		Ejemplo 6; **C17**	338.2

172		Ejemplo 1; **C6**	378.2
173		Ejemplo 2; **C17**[15]	411.1
174		Ejemplo 2; **C17**	394.2
175		Ejemplo 2; **C6**	418.3

1. El acoplamiento final se llevó a cabo usando carbonato de cesio en sulfóxido de dimetilo a 50 °C.

2. Se preparó *N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina mediante reacción de 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con dimetilamina, y luego hidrogenación para eliminar el grupo protector.

3. Véase la nota al pie 5 en la Tabla 6.

4. Se sometió 2-cloro-1,7-naftiridina a una reacción de Suzuki con ácido ciclopropilborónico; el producto se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, y luego se redujo con borohidruro de sodio para obtener 7-bencil-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina. La eliminación del grupo protector con carbonocloridato de 1-cloroetilo produjo 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina. .

5. El acoplamiento se llevó a cabo en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.

6. La 7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona se convirtió en el triazol correspondiente con oxicloruro de fósforo.

7. La estereoquímica absoluta de este intermediario o su precursor se asignó de manera arbitraria.

8. La cadena lateral de amina se preparó, o se puede preparar, de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

9. La reacción de 4-oxo-3-(trifluoroacetyl)piperidine-1-carboxilato de ter-butilo con la amidina adecuada, y la posterior eliminación del grupo protector, produjo 4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina 2-sustituida.

10. Una mezcla de **C46** y **C47** se desprotegió y se usó en la síntesis de este Ejemplo. Los regioisómeros del producto final se separaron mediante cromatografía en gel de sílice.

11. (3*E*)-3-[(dimetilamino)metiliden]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo se condensó con propan-2-ilhidrazina; la eliminación del grupo protector produjo 2-(propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina.

12. La etapa final se llevó a cabo mediante una condensación usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y *N,N*-diisopropiletilamina.

13. Se preparó 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina de manera similar a **C6** en el Ejemplo 1, utilizando 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona.

14. 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se puede preparar usando el método general de E. Kretzschmar y P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, se convirtió en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo mediante tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con el alcóxido de sodio adecuado fue seguido de eliminación hidrogenolítica del grupo protector para obtener el requisito 4-alcoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina. Los compuestos relacionados con otros grupos alquilo en la posición 2 se pueden preparar de manera similar.

15. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie14) con carbonato de cesio y el haluro de alquilo adecuado; la eliminación de benciloxicarbonilo produjo el requisito amina.

16. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 14) con cloro(difluoro)acetato de sodio y carbonato de cesio, y luego se eliminó el grupo protector, para obtener la amina.

17. Véase la nota al pie 12 en la Tabla 6.

18. 4-oxo-3-propanoilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado de manera similar a **C28** en el Ejemplo 6, se condensó con clorhidrato de etanimidamida; la

desprotección produjo el requisito 4-etil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.

19. 4-cloro-2-ciclopropil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-carboxilato de bencilo, que se preparó usando una vía general descrita en la nota al pie 14, se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio con catálisis de [1,2-bis(difenilfosfino)etan]dicloroníquel(II). Al momento de la desprotección, el requisito 2-ciclopropil-4-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina se aisló.

20. Se hizo reaccionar 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con metilamina; la desprotección produjo *N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina.

21. Una reacción de Suzuki entre 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina y el ácido borónico adecuado, y la posterior desprotección, produjeron la 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina 2-sustituida. Se usó una química similar para otros regioisómeros.

22. Véase la nota al pie 3 en la Tabla 6.

23. Se alquiló 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina con 1,1,1-trifluoro-2-iodoetano, luego se redujo mediante hidrogenación en óxido de platino(IV) para obtener 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina.

Ejemplo 176

Inhibición de la actividad enzimática de PDE10

La capacidad de un compuesto de inhibir la actividad enzimática de PDE10 se puede demostrar mediante diversos ensayos conocidos en el arte. Los productos de los Ejemplos 1-175 se evaluaron en el ensayo descrito a continuación.

La actividad de PDE10 se midió usando un ensayo de centelleo (método a base de SPA) similar al descrito previamente por Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Se investigó la actividad relativa de los compuestos como inhibidores PDE10 analizando una cantidad fija de una enzima en presencia del compuesto de prueba y a una concentración baja del sustrato (cAMP), de manera de poder determinar la IC_{50}. Más específicamente, este ensayo utiliza un ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para medir la inhibición de la actividad de la enzima PDE10 de rata[1] y recombinante humana[2] mediante compuestos *in vitro* (la preparación de las enzimas se describe más adelante). El ensayo se llevó a cabo en un formato de 384 cavidades con 50 µl de amortiguador de ensayo (50 mM de TRIS pH 7,5; 1,3 mM de $MgCl_2$; 0,01% de Brij) que contenía suficiente PDE10 para convertir de 20 nM de ^{3}H-cAMP al ~20%, y un rango de inhibidores. Las reacciones se incubaron durante 30 minutos a 25 °C. La adición de 20 µl de 8 mg/ml de microesferas de SPA de silicato de itrio (PerkinElmer) detuvo la reacción. Las placas se sellaron (TopSeal, PerkinElmer), y las microesferas

se dejaron reposar durante 8 h, después de lo cual se leyeron en Trilux Microbeta durante la noche.

Preparación de enzima de [1]rata:

La secuencia codificante de PDE10 de rata (aminoácidos 24 a 794 de la secuencia con el número de acceso NM_022236.1) se amplificó de ARN cerebral total de rata y se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado por ingeniería genética para incluir una etiqueta de afinidad His6 del terminal C, a fin de facilitar la purificación, como se describe en Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. El bácmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insectos sf9 para generar una reserva viral. Para generar la pasta celular para la purificación, se infectaron células sf21 con la reserva de virus, y las células se recolectaron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta celular de insectos se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se sometió a cromatografía en agarosa Ni-NTA (Qiagen) y luego mediante Mono Q (GE Healthcare Life Sciences), como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126.

Preparación de enzima [2]humana:

La secuencia codificante PDE10A humana (aminoácidos 21 a 797 de la secuencia con el número de acceso NP_001124162.1) se sintetizó usando optimización de codones para la expresión de insectos, y se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) modificado por ingeniería genética para incluir una etiqueta de afinidad His6 al terminal N, a fin de facilitar la purificación, como se describe en Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. El bácmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insectos sf9 para generar una reserva viral. Para generar la pasta celular para la purificación, se infectaron células sf21 con la reserva de virus, y las células se recolectaron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta celular de insectos se lisó y, después de la centrifugación, el sobrenadante se sometió a cromatografía en agarosa Ni-NTA (Qiagen), como se describe en Seeger, T. F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución de agarosa Ni-NTA que contenían PDE10A se sometieron a cromatografía en Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) en 50 mM de Tris HCl, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 10% de glicerol, 2 mM de TCEP, 1,5 mM de benzamidina, inhibidores de proteasa libres de EDTA (Roche) y 5 µM de E-64.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 8. Actividad biológica de los Ejemplos 1-175.

Número de ejemplo	PDE10 de rata IC_{50} (nm)[a]	PDE10A humana IC_{50} (nm)[a]	Nombre IUPAC
1	4,23[b]	5,93[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
2	2,95[b]	3,28	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
3	0,607[b]	0,785[b]	7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
4	0,205	0,0386	8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
5	0,299	0,427	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
6	0,364[b]	0,406[b]	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
7	8,44	N.D.[d]	6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
8	2,36[b]	3,41[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
9	0,892[c]	1,14[b]	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
10	0,560[b]	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
11	0,174[b]	0,265	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
12	0,194[b]	0,257[b]	4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
13	N.D.	7,59[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
14	1,62	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato
15	0,716[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato

16	6,55	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
17	<0,240	N.D.	7,8-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
18	0,147[b]	0,486[b]	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
19	2,04[b]	2,75	2-metoxi-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
20	1,72[b]	2,51[b]	4-[(4*S*)-1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
21	0,510[b]	0,876[b]	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
22	5,20	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
23	<5,55[b]	2,53	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
24	<3,29[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
25	1,12	1,41	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
26	<2,26[b]	N.D.	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
27	0,617	0,891	2-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
28	0,236	0,582	8-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
29	0,307	0,384[b]	3-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
30	3,52	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
31	3,73[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
32	3,74[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

33	23,3	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
34	16,5	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
35	0,123[b]	0,275	4-etoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
36	0,440	N.D.	4-(difluorometoxi)-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
37	0,177	0,277	4-metoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
38	1,78	2,92	2,4-dimetil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
39	0,193[b]	N.D.	2-ciclopropil-4-metoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
40	0,442	0,98	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
41	<0,175	N.D.	2-ciclopropil-4-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
42	<3,23	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
43	0,465[b]	N.D.	5-(2-fluorofenil)-4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
44	0,102[b]	0,11	4-(3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
45	3,84	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
46	1,98	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
47	0,758[b]	1,42	6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
48	<1,00	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
49	2,70	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(3-metoxifenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

50	2,25	3,27	7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
51	13,5	N.D.	6,7-dicloro-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
52	0,101[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol, sal de trifluoroacetato
53	1,79	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
54	4,52	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
55	2,19	N.D.	2-ciclopropil-6-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
56	5,34	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
57	0,364[b]	13,8	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal de clorhidrato
58	<1,16	1,12[b]	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato
59	3,10[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
60	1,35[b]	N.D.	7,8-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
61	<3,52[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
62	3,87[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
63	133[b]	N.D.	6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina, sal de clorhidrato
64	1,18	N.D.	2-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
65	2,98	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
66	2,60	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
67	0,325	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina

68	0,895	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
69	7,30	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
70	1,52[b]	1,95	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
71	3,41	5,77[b]	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
72	0,255	0,539[b]	2-metil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
73	6,81	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
74	0,0896	0,211	2-ciclopropil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
75	3,56	6,03	2-ciclopropil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
76	22,9	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
77	30	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
78	3,89[c]	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
79	11,2[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
80	17,6[c]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
81	9,73[c]	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
82	37,2[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
83	29,7[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
84	8,10	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

85	0,556[b]	0,182	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
86	0,132[b]	0,0444	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
87	1,26[c]	N.D.	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
88	1,56	3,64	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
89	0,561	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
90	3,09	4,55[c]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
91	0,793[c]	0,61[b]	7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
92	0,997[c]	0,664	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
93	0,761[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
94	2,89	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
95	10,1	8,82	6-[7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
96	5,20	4,8	6-{7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
97	9,05[c]	N.D.	6-[7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
98	11,6[b]	N.D.	4-(1-ciclopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
99	6,52	N.D.	7-metil-4-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
100	23,0	N.D.	7-metil-4-[2-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
101	0,283	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

102	3,94	N.D.	7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
103	5,13[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
104	1,08[b]	N.D.	7-metil-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
105	1,88[b]	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
106	1,44[b]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
107	0,959[b]	N.D.	4-(3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
108	0,902	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
109	1,73	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
110	20,0	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
111	6,85[b]	18,6	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
112	0,147	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
113	0,638	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
114	1,49	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
115	0,834	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
116	8,01[c]	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
117	0,336	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
118	0,943[b]	1,28[b]	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

119	0,519	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
120	0,233	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
121	1,35	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
122	2,65	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
123	1,43	N.D.	4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
124	2,71	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
125	6,4	N.D.	4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
126	1,19	N.D.	3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
127	0,484	N.D.	2,3-dimetil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
128	0,367	1,62	2-metil-3-($^{2}H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
129	0,0998	N.D.	3-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
130	1,65	2,34	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
131	0,456	0,573	4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
132	0,174	0,346	2-metil-4-[($^{2}H_3$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
133	0,370	0,625	4-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
134	2,44	4,51	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
135	1,04	1,00[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina

136	0,265	N.D.	2-ciclopropil-4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
137	0,095[b]	0,0777[b]	2-ciclopropil-4-etil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
138	0,49	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
139	0,270	0,279[b]	2-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
140	1,50	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
141	0,142	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
142	0,815	1,31[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
143	0,106	0,219	2-ciclopropil-3-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
144	0,0837	N.D.	2-ciclopropil-3-($^2H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
145	0,541	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-[($^2H_3$)metiloxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
146	1,14	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-($^2H_3$)metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
147	9,98	N.D.	2-ciclopropil-4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
148	0,125	0,166	2-ciclopropil-4-etoxi-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
149	0,497	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
150	0,0697	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona
151	1,01	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
152	<0,13[b]	0,333	*N*-metil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina

153	0,436	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina
154	0,144	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
155	0,171	N.D.	8-metil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
156	0,905	1,00	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
157	0,196	0,295	7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
158	0,227	N.D.	2-ciclopentil-7-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido*[3,4-d*]pirimidin-4-ol
159	9,70	21,2	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
160	3,76	N.D.	2-ciclopentil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-4-ol
161	0,163	0,468	6-ciclopropil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
162	2,16	5,21	6-ciclopropil-2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
163	1,19	1,78	6-metil-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
164	3,32	5,92	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
165	0,766	1,02	4-(1-etil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
166	0,435	0,801	4-(1-etil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
167	4,47	4,11[b]	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
168	6,10	3,96	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
169	0,367[c]	0,755[b]	7-metil-4-[1-(2-metilpropil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

170	1,94[c]	2,55[b]	7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
171	2,55	N.D.	6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazina
172	11,3	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-4-ol
173	0,136	N.D.	2-ciclopropil-4-[($^{2}H_{3}$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
174	0,359	0,345	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
175	0,878	1,94	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il]-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

a. Los valores representan la media geométrica de 2 - 4 determinaciones, a menos que se indique lo contrario.

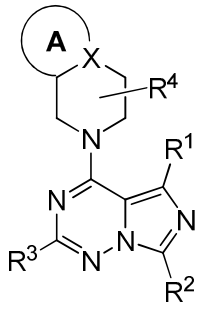
b. Los valores representan la media geométrica de ≥5 determinaciones.

c. Los valores representan una determinación única.

d. N.D. significa no determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un (C_6-C_{10})arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde dicha porción arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en

C_3-C_6 cicloalquilo, oxo, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alquil-(C_3-C_6)cicloalquilo, una porción heterocíclica de 4 a 6 miembros, fenilo y bencilo;

X es representado por N o C;

R^1 está representado por C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10})arilo o una porción heterocíclica de 5 a 6 miembros, en donde dicho alquilo, arilo o porción heterocíclica pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, y -C(O)-OR^5;

R^2 y R^3 son representados, cada uno independientemente, por hidrógeno, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido;

R^4, si está presente, es representado opcionalmente con hasta 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxi, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido, y;

R^5 y R^6 son representados, cada uno opcional e independientemente, por hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

2. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es metilo.

3. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^3 es hidrógeno.

4. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R^1 está representado por fenilo, que puede ser opcionalmente sustituido.
5. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anillo de fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, fluoro, metoxi y cloro.
6. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R^1 es tetrahidrofurano.
7. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde tetrahidrofurano es no sustituido.
8. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, o 3, en donde R^1 es tetrahidropirano.
9. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde tetrahidropirano es no sustituido.
10. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A, junto con X y el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de fenilo.
11. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A, junto con X y el átomo de carbono al que están unidos, forman una porción heteroarilo.
12. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno.
13. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.
14. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la porción heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol y tiazol.

15. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho anillo de fenilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, fluoro, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2 y trifluorometilo.

16. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino y ciclopentilo.

17. Un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^4 está ausente.

18. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

    i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina,

    v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

    vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

    ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;

    x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina.

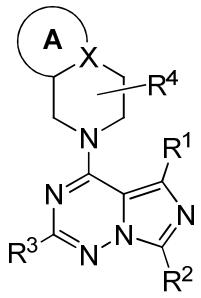
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de este

aceptable desde el punto de vista farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, junto con uno o más excipientes farmacéuticos.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para usar como medicamento.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de triazina, como se describen en la siguiente Fórmula I, en donde A, X, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente, y al uso de los compuestos como inhibidores de PDE10.



I

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 November 2014 (06.11.2014)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2014/177977 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/IB2014/060965

(22) International Filing Date:
23 April 2014 (23.04.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/818,650 2 May 2013 (02.05.2013) US

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

(72) Inventors: **CHAPPIE, Thomas, Allen**; 59 Hemlock Hill Road, Carlisle, Massachusetts 01741 (US). **HELAL, Christopher, John**; 18 Elm Street, Mystic, Connecticut 06355 (US). **KORMOS, Bethany, Lyn**; 46 Quincy Street #3, Somerville, Massachusetts 02143 (US). **TUTTLE, Jamison, Bryce**; 5 Jefferson Street, Marblehead, Massachusetts 01945 (US). **VERHOEST, Patrick, Robert**; 23 Calvin Road, Newton, Massachusetts 02460 (US).

(74) Agents: **OLSON, A. Dean** et al.; Pfizer Inc., Eastern Point Road MS8260-2141, Groton, Connecticut 06340 (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

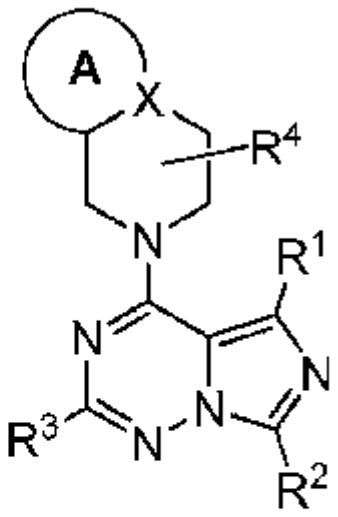
as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))

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

[Continued on next page]

(54) Title: IMIDAZO-TRIAZINE DERIVATIVES AS PDE10 INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention is directed to a new class of triazine derivatives as described by formula (I) below in which A, X, R^1, R^2, R^3, and R^4 are as defined herein and to the use of the compounds as PDE10 inhibitors.



I

WO 2014/177977 A1

— *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-TRIAZINE DERIVATIVES AS PDE10 INHIBITORS

Field of the Invention

The present invention pertains to a new class of triazine derivatives, their use as PDE10 inhibitors, and to pharmaceutical compositions containing these compounds.

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) into their respective nucleotide monophosphates. The cyclic nucleotides cAMP and cGMP are synthesized by adenylyl and guanylyl cyclase, respectively, and serve as secondary messengers in several cellular pathways.

The cAMP and cGMP function as intracellular secondary messengers regulating a vast array of intracellular processes, particularly in neurons of the central nervous system. In neurons, this includes the activation of cAMP- and cGMP-dependent kinases and subsequent phosphorylation of proteins involved in acute regulation of synaptic transmission, as well as in neuronal differentiation and survival. The complexity of cyclic nucleotide signaling is indicated by the molecular diversity of the enzymes involved in the synthesis and degradation of cAMP and cGMP. There are at least ten families of adenylyl cyclase, two of guanylyl cyclase, and eleven of phosphodiesterases. Furthermore, different types of neurons are known to express multiple isozymes of each of these classes, and there is good evidence for compartmentalization and specificity of function for different isozymes within a given neuron.

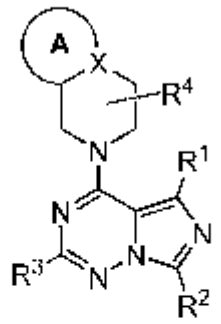
A principal mechanism for regulating cyclic nucleotide signaling is by phosphodiesterase-catalyzed cyclic nucleotide catabolism. There are 11 known families of PDEs, encoded by 21 different genes. Each gene typically yields multiple splice variants that further contribute to the isozyme diversity. The PDE families are distinguished functionally based on cyclic nucleotide substrate specificity, mechanism(s) of regulation, and sensitivity to inhibitors. Furthermore, PDEs are differentially expressed throughout the organism, including in the central nervous system. As a result of these distinct enzymatic activities and localization, different PDEs' isozymes can serve distinct physiological functions. Furthermore,

compounds that can selectively inhibit distinct PDE families or isozymes may offer particular therapeutic effects, fewer side effects or both. PDE10 sequences were identified by using bioinformatics and sequence information from other PDE gene families (Fujishige et al., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney et al., Gene 234:109-117, 1999; Soderling et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). The PDE10 gene family is distinguished based on its amino acid sequence, functional properties and tissue distribution. The human PDE10 gene is large, over 200 kb, with up to 24 exons coding for each of the splice variants. The amino acid sequence is characterized by two GAP domains (which bind cGMP), a catalytic region, and alternatively spliced N and C termini. Numerous splice variants are possible because at least three alternative exons encode N-termini and two exons encode C-termini. PDE10 is a 779-amino acid protein that hydrolyzes both cAMP and cGMP; the K_m values for cAMP and cGMP are 0.05 and 3.0 micromolar, respectively. In addition to human variants, several variants with high homology have been isolated from both rat and mouse tissues.

PDE10 RNA transcripts were initially detected in human testis and brain. Subsequent immunohistochemical analysis revealed that the highest levels of PDE10 are expressed in the basal ganglia. Specifically, striatal neurons in the olfactory tubercle, caudate nucleus and nucleus accumbens are enriched in PDE10. The tissue distribution of PDE10 indicates that PDE10 inhibitors can be used to raise levels of cAMP and/or cGMP within cells that express the PDE10 enzyme, for example, in neurons that comprise the basal ganglia, and therefore would be useful in treating a variety of neuropsychiatric conditions involving the basal ganglia such as Huntington's disease, schizophrenia, bipolar disorder, obsessive compulsive disorder, and the like.

Summary of the Invention

In accordance with the present invention, a new class of PDE10 inhibitors has been discovered. These compounds, or their pharmaceutically acceptable salts, may be described by Formula I below:



I

in which:

A, along with X and the carbon atom to which it is attached, forms a (C_6-C_{10})aryl or a 5- to 10-membered heteroaryl moiety, in which said aryl or heteroaryl moiety is optionally substituted with up to 4 substituents, each independently selected from the group consisting of C_3-C_8 cycloalkyl, oxo, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, hydroxy, cyano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_6)cycloalkyl, a 4- to 6-membered heterocyclic moiety, phenyl, and benzyl;

X is represented by N or C;

R^1 is represented by C_1-C_6 alkyl, (C_6-C_{10})aryl or a 5- to 6-membered heterocyclic moiety, in which said alkyl, aryl or heterocyclic moiety is optionally substituted with up to 4 substituents selected from the group consisting of halogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, hydroxy, cyano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, and -C(O)-OR^5;

R^2 and R^3 are each independently represented by hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, or optionally substituted C_1-C_6 alkoxy;

R^4, if present, is optionally represented by up to 2 substituents, each independently selected from the group consisting of fluoro, hydroxy, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, or optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, and:

R^5 and R^6 are each optionally and independently represented by hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

The compounds of Formula I are PDE10 inhibitors and thus may be used in the treatment of any disease or disorder in which PDE10 inhibition provides a beneficial effect. Due to the high level of PDE10 expression within the brain, the compounds may be used in the treatment of a variety of neurological disorders such as, for example,

schizophrenia, Huntington's disease, cognitive impairment associated with schizophrenia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, dementia, mania, substance abuse, etc.

In order to simplify administration, the compounds will typically be admixed with at least one pharmaceutically acceptable excipient and formulated into a pharmaceutical dosage form. Examples of such dosage forms include tablets, capsules, and solutions/suspensions for oral ingestion. Other examples include solutions/suspensions for injection, aerosols for inhalation, patches for topical administration, etc.

Detailed Description of the Invention

The headings within this document are being utilized only to expedite its review by the reader. They should not be construed as limiting the invention or claims in any manner.

Definitions and Exemplification

As used throughout this application, including the claims, the following terms have the meanings defined below, unless specifically indicated otherwise. The plural and singular should be treated as interchangeable, other than the indication of number:

a. "halogen" refers to a chlorine, fluorine, iodine, or bromine atom.

b. "C_1-C_6 alkyl" refers to a branched- or straight-chain alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, pentyl, etc.

c. "C_1-C_6 alkyl, optionally substituted" refers to a branched- or straight-chain alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, pentyl, etc. Such an alkyl group may be optionally substituted, in which up to 6 hydrogen atoms are independently replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, cyano, $-OR^a$, $-SR^a$, and $-NR^aR^b$, in which R^a and R^b are each independently represented by hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

d. "C_1-C_6 alkoxy" refers to a straight- or branched-chain alkoxy group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, pentoxy, etc.

e. "C_1-C_6 alkoxy, optionally substituted" refers to a straight- or branched-chain alkoxy group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, pentoxy, etc. Such an alkoxy group

may be optionally substituted, in which up to 6 hydrogen atoms are independently replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, cyano, $-OR^a$, $-SR^a$, and $-NR^aR^b$, in which R^a and R^b are each as defined above.

f. "$(C_6$-$C_{10})$aryl" means an aromatic hydrocarbon containing from 6 to 10 carbon atoms. Examples of such aryl groups include phenyl, naphthyl, etc.

g. "5- to 10-membered heteroaryl moiety" refers to a monocyclic or fused-ring polycyclic aromatic moiety containing one or more heteroatom ring members (ring-forming atoms), each independently selected from O, S and N, in at least one ring. The heteroaryl group has 5 to 10 ring-forming atoms, including 1 to 9 carbon atoms, and 1 to 4 heteroatoms selected from O, S, and N. Examples of monocyclic heteroaryls include those with 5 ring-forming atoms including one to three heteroatoms or those with 6 ring-forming atoms including one, two or three nitrogen heteroatoms. Examples of fused bicyclic heteroaryls include two fused 5- and/or 6-membered monocyclic rings including one to four heteroatoms. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, pyridinyl, 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), benzothienyl, benzofuryl, indolyl, etc.

h. "5- to 6-membered heteroaryl moiety" refers to a monocyclic aromatic moiety having one, or more, heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen. In a more specific embodiment, 5- to 6-membered heteroaryl refers to a 5- or 6-membered ring containing 1, 2, 3, or 4 nitrogen atoms; 1 oxygen atom; 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 oxygen atom; 2 nitrogen atoms and 1 oxygen atom; or 2 nitrogen atoms and 1 sulfur atom. Examples of such heteroaryl moieties include, but are not limited to, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), furyl, thienyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), and thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl).

i. "C_3-C_6 cycloalkyl" refers to refers to a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl moiety.

j. "4- to 6-membered heterocyclic moiety" refers to any 4-membered ring containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur; or a 5- or 6-membered non-aromatic ring containing 1, 2. or 3 nitrogen atoms; 1 oxygen atom; 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 oxygen atom; 2 oxygen atoms in non-adjacent positions; 1 oxygen and 1 sulfur atom in non-adjacent positions; or 2 sulfur atoms in non-adjacent positions. The 5-membered ring has 0 to 1 double bonds, and the 6-membered ring has 0 to 2 double bonds. The term "heterocyclic" also includes bicyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring, a cyclohexane or cyclopentane ring or another heterocyclic ring (for example, tetrahydroquinolyl or dihydrobenzofuryl and the like). Heterocyclics include: pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrotriazinyl, tetrahydropyrazolyl, tetrahydro-oxazolyl, tetrahydro-oxazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyrimidinyl, etc.

k. "5-to 6-membered heterocyclic moiety" refers to refers to a 5- or 6-membered non-aromatic ring containing 1, 2, or 3 nitrogen atoms; 1 oxygen atom; 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 oxygen atom; 2 oxygen atoms in non-adjacent positions; 1 oxygen and 1 sulfur atom in non-adjacent positions; or 2 sulfur atoms in non-adjacent positions. The 5-membered ring has 0 to 1 double bonds, and the 6- membered ring has 0 to 2 double bonds. The term "heterocyclic" also includes bicyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring, a cyclohexane or cyclopentane ring or another heterocyclic ring (for example, tetrahydroquinolyl or dihydrobenzofuryl and the like). Heterocyclics include: pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrotriazinyl, tetrahydropyrazolyl, tetrahydro-oxazolyl, tetrahydro-oxazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyrimidinyl, etc.

l. "therapeutically effective amount" refers to an amount of a compound of Formula I that, when administered to a patient, provides the desired effect; i.e., inhibiting a PDE10 enzyme, decreasing the symptoms of the patient's disease or disorder, decreasing the rate at which the disease or disorder progresses, preventing the occurrence of the disease or disorder, etc.

m. "patient" refers to warm-blooded animals such as, for example, guinea pigs, mice, rats, gerbils, cats, rabbits, dogs, monkeys, chimpanzees, and humans.

n. "treat" refers to the ability of the compounds to relieve, alleviate or slow the progression of the patient's disease (or disorder) or any tissue damage associated with the disease or disorder.

o. "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible, chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

p. "compounds of Formula I", "formula I", "compounds of the invention", etc, are being used interchangeably throughout the application and should be treated as synonyms.

The compounds of Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric and diastereomeric configurations. The present invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds, as well as racemic compounds and racemic mixtures and other mixtures of stereoisomers thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I include the acid addition and basic addition salts thereof. Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, formate, fumarate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isothionate, lactate, malate, maleate, malonate, mandelates, methanesulfonate, methylsulfate, naphthalate, nicotinate, nitrate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, salicylate, saccharate, stearate, succinate, sulfonate, tartrate, *p*-toluenesulfonate, trifluoroacetate salts, etc.

Suitable basic addition salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, aluminum, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tin tromethamine, zinc salts, etc. Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulfate 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).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of Formula I with the desired acid or base:

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of Formula I, or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(iii) by converting one salt of the compound of Formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionized to almost non-ionized.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long-range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically, such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs that is characterized by a change of state, typically second-order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterized by a phase change, typically first-order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the

water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion. 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 the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as -COO-Na+, -COO-K+, or -SO3-Na+) or non-ionic [such as -N-N+(CH3)3] polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of Formula I include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of Formula I are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of Formula I that may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of Formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in

Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, but are not limited to:

(i) where the compound of Formula I contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of Formula (I) is replaced by (C_1-C_6)alkyl;

(ii) where the compound of Formula I contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of Formula I is replaced by (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of Formula I contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of Formula I is/are replaced by (C_1-C_6)alkanoyl.

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. Some examples of metabolites in accordance with the invention include, but are not limited to:

(i) where the compound of Formula I contains a methyl group, a hydroxymethyl derivative thereof (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) where the compound of Formula I contains an alkoxy group, a hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of Formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR^5R^6 -> -NHR^5 or –NHR^6):

(iv) where the compound of Formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR^5 -> -NH_2);

(v) where the compound of Formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH);

(vi) where the compound of Formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-$CONH_2$ -> COOH), and;

(vii) where the compound contains an aromatic nitrogen atom or a tertiary aliphatic amine function, an *N*-oxide derivative thereof.

Compounds of Formula I having a nitrogen atom in a tertiary amine functional group may be further substituted with oxygen (i.e., an *N*-oxide).

Compounds of Formula I containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of Formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds that contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, D-lactate or L-lysine, or racemic, for example, DL-tartrate or DL-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallization. Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) 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 of Formula I contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. 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 a skilled person.

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. While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art

- see, for example, *Stereochemistry of Organic Compounds* by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically labeled compounds of Formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include, but are not limited to, isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulfur, such as ^{35}S.

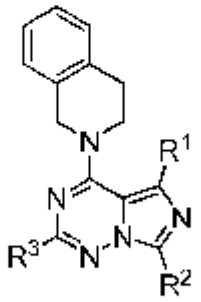
Certain isotopically labeled compounds of Formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, may 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. Substitution with positron-emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Tomagraphy (PET) studies for examining substrate receptor occupancy. Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g., D_2O, acetone-d_6, DMSO-d_6. 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 in the accompanying Examples and Preparations, by using an appropriate isotopically labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Any reference to the compounds of the invention should be construed as including the compounds, their salts, polymorphs, solvates, hydrates, stereoisomers, metabolites, prodrugs, isotopically labeled versions of the compounds, deuterated forms of the compounds, PET forms of the compounds, etc.

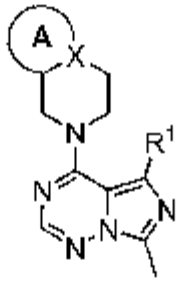
As noted above, all of the compounds of Formula I contain a triazine moiety in which the 4-position is substituted with a piperidine or piperazine moiety fused to a ring

A. As described above, A, along with X and the carbon atom to which it is attached, can form either a 5- to 10-membered heteroaryl or a 6- to 10-membered aryl moiety. For the sake of clarity, both X and the carbon atom to which A is attached should be included in that numerical total. For example, if X is C, and A forms a 6-membered aryl moiety (i.e., phenyl) then it will be represented by structure Ia below.



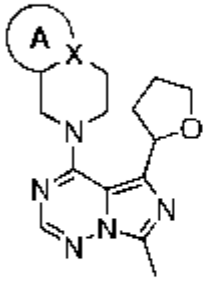
Ia

In a more specific embodiment of the invention, as depicted in formula Ib below, R^2 is represented by methyl, R^3 is represented by hydrogen, and R^4 is absent. A, X and R^1 are as defined above in Formula I.

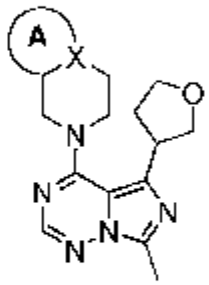


Ib

In a further embodiment of the invention, as depicted in formula Ic and Ic' immediately below:



Ic

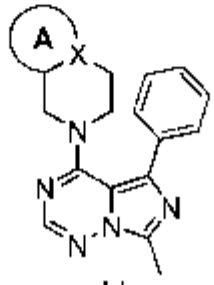


Ic'

R^1 is represented by a tetrahydrofuran moiety as depicted, R^2 is represented by methyl, R^3 is represented by hydrogen and R^4 is absent. A and X are each as defined in Formula I. In a more specific embodiment of the compounds of Formula Ic and Ic', the combination of A, X and the carbon atom to which it is attached forms a phenyl ring, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the

group consisting of methyl, methoxy, chloro, fluoro, 2-fluoroethoxy, cyano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2, and trifluoromethyl. In a more specific embodiment of the compounds of Formula Ic and Ic', the combination of A, X and the carbon atom to which it is attached forms a heteroaryl moiety selected from the group consisting of pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, pyrazole, imidazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, and thiazole, in which said heteroaryl moiety may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, difluoromethoxy, methoxy, isopropyl, cyclopropyl, oxo, hydroxy, ethoxy, phenyl, 2-trifluoroethyl, dimethylamino, cyclobutylmethyl, methylamino, and cyclopentyl.

In a further embodiment of the invention, as depicted in formula Id immediately below:



Id

R^1 is represented by a phenyl, as depicted, which may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, fluoro, methoxy, and chloro, R^2 is represented by methyl, R^3 is represented by hydrogen and R^4 is absent. A and X are each as defined in Formula I. In a more specific embodiment of the compounds of Formula Id, the combination of A, X and the carbon atom to which it is attached forms a phenyl ring that may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, methoxy, chloro, fluoro, 2-fluoroethoxy, cyano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2, and trifluoromethyl. Alternatively, the combination of A, X and the carbon atom to which it is attached forms a heteroaryl moiety selected from the group consisting of pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, pyrazole, imidazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, and thiazole, in which said heteroaryl moiety may be optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, difluoromethoxy, methoxy, isopropyl, cyclopropyl, oxo, hydroxy, ethoxy, phenyl, 2-trifluoroethyl, dimethylamino, cyclobutylmethyl, methylamino, and cyclopentyl.

A more specific embodiment of the invention is the group of compounds (or their pharmaceutically acceptable salts) specified below:

i) 4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

ii) 4-(2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

iii) 4-(3-cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

iv) 2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine,

v) 4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

vi) 8-(2-fluoroethoxy)-7-methoxy-2-[7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,

vii) 5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

viii) 7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

ix) 4-(1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, and;

x) 7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine.

Synthesis

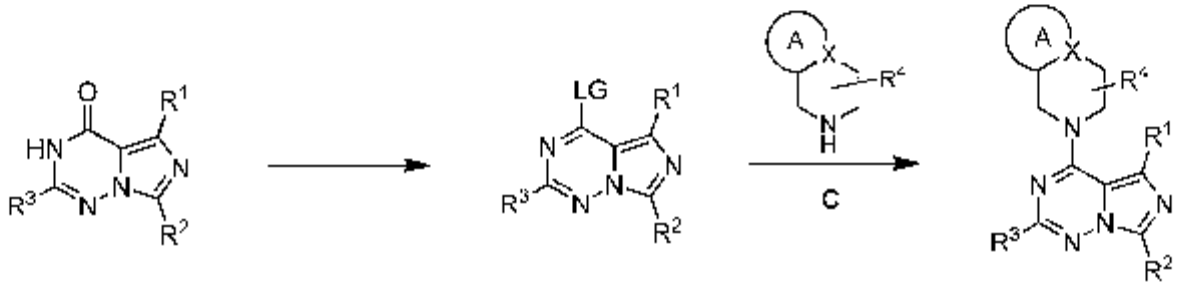
The compounds of Formula I can be prepared by a variety of methods that are analogously known in the art. The reaction schemes presented below illustrate alternative methods for preparing these compounds. Others, including modifications thereof, will be readily apparent to one skilled in the art. Any reference to an appropriately substituted entity refers to one that contains the same relevant substituents as that desired in the final product, or a protected entity that can be readily converted to the desired moiety. This is further illustrated below.

Generation of compounds of Formula I

One potential synthetic approach to generate compounds of Formula I from imidazotriazinone intermediate **A** is shown in Scheme 1. The appropriately substituted imidazotriazinone (i.e., R^1, R^2 and R^3 are represented by the same moiety as desired in the final product or a protected variant thereof) is treated with an excess of phosphorus oxychloride, neat or in an appropriately inert solvent, at temperatures from 20 °C to 200

°C to generate intermediate **B**, where the leaving group (LG) for the subsequent S_NAr reaction is a chloride. Alternatively, the S_NAr precursor can be captured with 1*H*-1,2,4-triazole for a leaving group. This intermediate **B** can be synthesized by treating the appropriate imidazotriazinone **A** with an excess of phosphorus oxychloride in the presence of 1*H*-1,2,4-triazole and base (such as triethylamine, pyridine, *N*,*N*-diisopropylethylamine, cesium carbonate, etc.) at temperatures from 0 °C to 200 °C. The leaving group (LG) of **B** can be displaced under S_NAr conditions by stirring with an appropriately substituted amine **C** (i.e., A, X and R^4 are represented by the same moiety as in the final product, or a protected variant thereof) in the presence of a base (triethylamine, *N*,*N*-diisopropylethylamine, cesium carbonate, etc.) in a suitably inert solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C to make compounds of Formula **I**.

Scheme 1

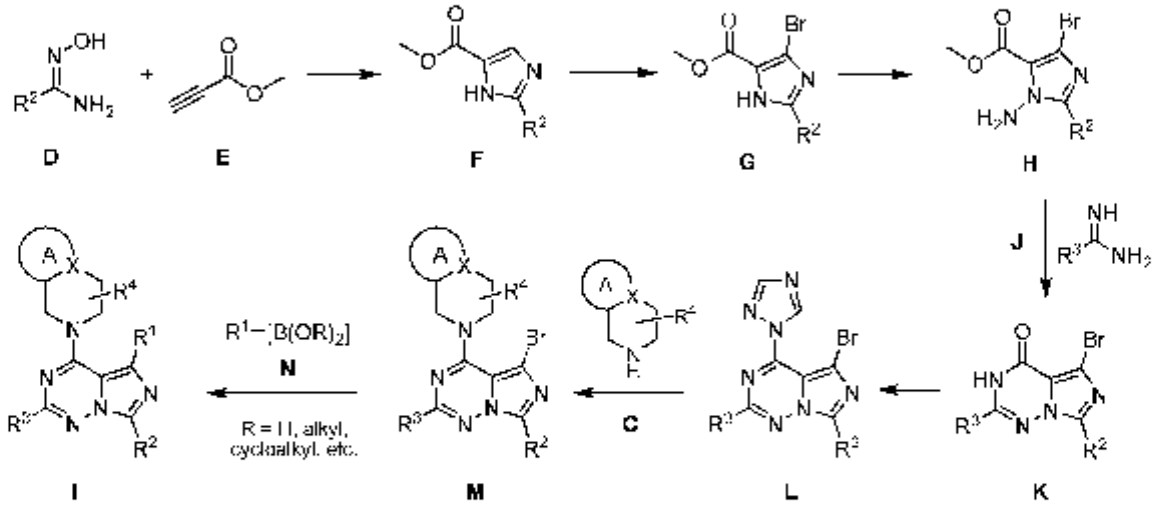


A **B** **I**

An alternate synthesis of compounds of Formula **I** is shown in Scheme 2. An appropriately substituted *N'*-hydroxyimidoformamide **D** (i.e., R^2 is represented by the same moiety as in the final product) and methyl propiolate **E** are stirred in an appropriate solvent and heated to elevated temperatures until the cyclization reaction to form imidazole intermediate **F** is completed. An example of a similar transformation is described by Paul et al., *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1704-1716. The resultant imidazole **F** is brominated with an electrophilic bromine source such as bromine (Br_2), *N*-bromosuccinimide (NBS), etc., in an appropriate solvent usually at temperatures ≤20 °C to give intermediates represented by **G**. Bromoimidazole **G** can be *N*-aminated using a suitably strong base and an aminating reagent, such as (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide, an *O*-benzoylhydroxylamine derivative (Parlanti et al., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3821-3824), or hydroxylamine-*O*-sulfonic acid, in an appropriate solvent at temperatures below 20 °C. The resulting aminated imidazole **H** is first condensed with an appropriately substituted imidoformamide **J** (i.e., R^3 is represented by the same moiety as desired in the final product) under elevated temperatures; a spontaneous

intramolecular cyclization then affords the brominated imidazotriazinone **K**. The carbonyl of the imidazotriazinone **K** is transformed to the pendant 1,2,4-triazole in order to prepare the core for nucleophilic displacements via S_NAr reactions. This transformation has been described previously by Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999)* **1985**, (3), 621-630. The pendant triazole is incorporated through treatment of the triazinone core **K** with phosphorus oxychloride in the presence of 1*H*-1,2,4-triazole at temperatures ranging from 20 °C to 200 °C to give intermediate **L**. Intermediate **L** readily undergoes S_NAr displacement reactions upon treatment with appropriately substituted amines **C** using a wide variety of solvents (tetrahydrofuran, dimethyl sulfoxide, acetonitrile, toluene, etc.), bases (triethylamine, *N,N*-diisopropylethylamine, cesium carbonate, etc.), and temperatures (20 °C to 150 °C). Final compounds of Formula **I** can be generated by the transition metal-mediated (Suzuki reaction) installation of an alkyl or aryl group. The Suzuki reaction generally employs a halogenated starting material, which is treated with a catalytic amount of a palladium source, an appropriately substituted aryl or alkyl boronic acid or ester **N** (i.e., R^1 is represented by the same moiety as desired in the final product or a protected variant thereof), and a base in an appropriate solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C. Thorough reviews of this chemistry have been published; see **N.** Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483 and Heravi et al., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9145-9178.

Scheme 2

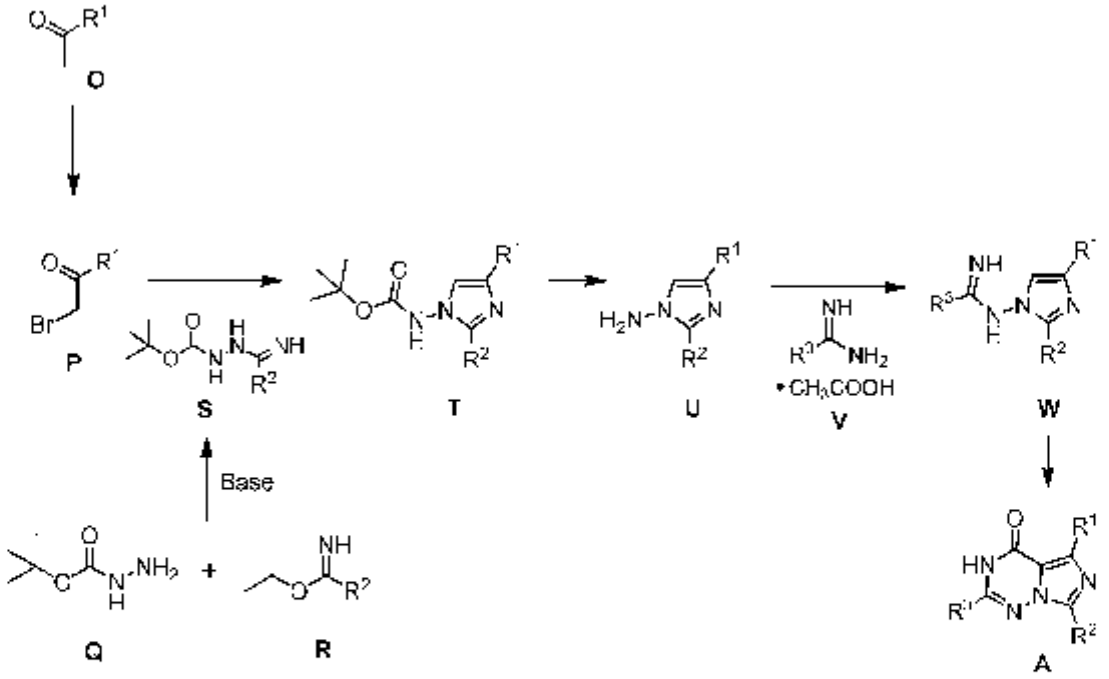


Generation of substituted triazinone intermediates

Scheme 3 describes one potential synthetic route to the imidazotriazinone intermediate described by **A** in which R^1 is aryl or heteroaryl as defined above.

Condensation of an α-bromoacetophenone **P** with intermediate **S** generates a Boc-protected substituted 4-phenyl-1*H*-imidazol-1-amine **T**. The α-bromoacetophenone **P** starting material is commercially available or prepared via bromination of a suitably substituted acetophenone **O**, while the Boc-protected amidrazone intermediate **S** is generated under basic conditions from *tert*-butyl hydrazinecarboxylate **Q** and an appropriately substituted ethyl imidoate **R**. Boc removal from intermediate **T** is accomplished under acidic conditions to generate intermediate **U**. A thorough review of Boc removal is described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006. Intermediate **U** is condensed with an appropriately substituted imidamide salt **V** in an appropriate polar non-nucleophilic solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C to give intermediates represented by structure **W**. The imidazotriazinone **A** can be formed by the addition of a carbonyl equivalent, such as 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazole) (CTI), etc., to a preformed mixture of intermediate **W** and a base in an appropriate solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C. Similar chemistry to Scheme 3 has described by Helal et al., Imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazines for the Treatment of Neurological Diseases, US 20120214791 A1.

Scheme 3

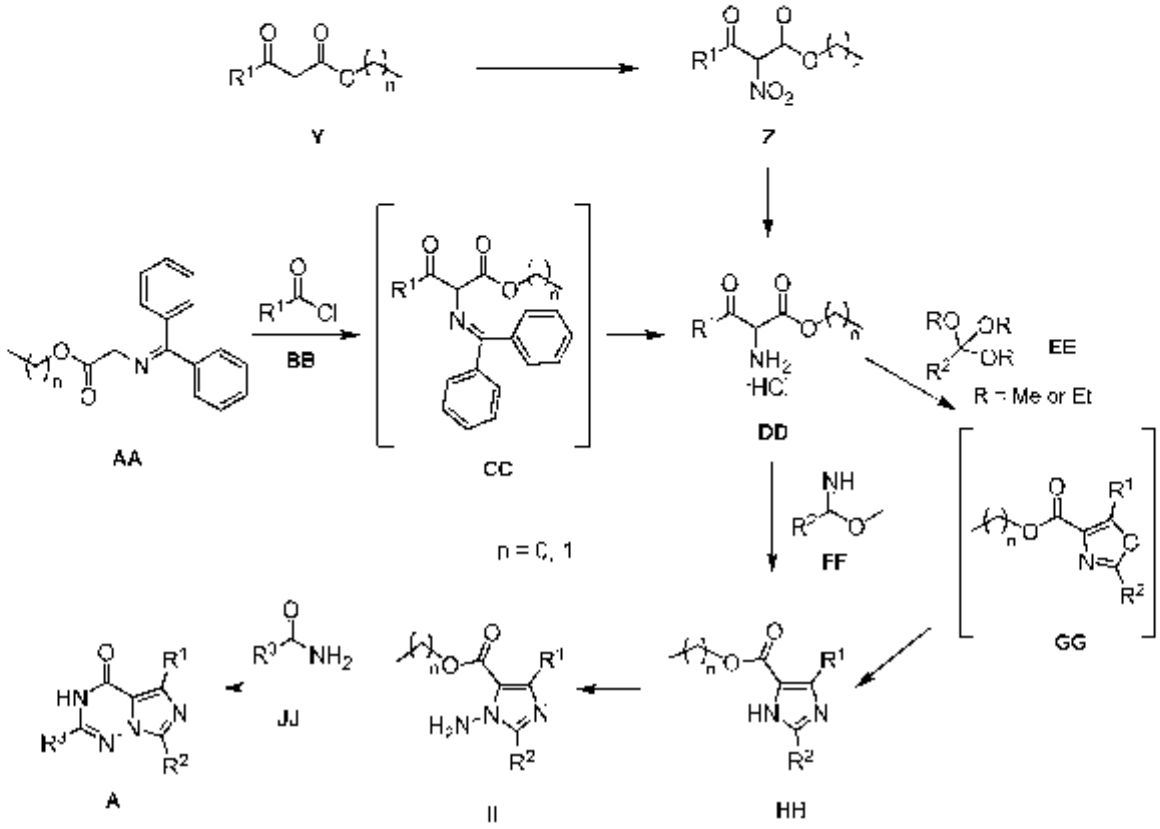


Scheme 4 describes a potential synthetic sequence to generate imidazotriazinone intermediates **A**. One method to generate key intermediate **DD** starts with the appropriate commercially available 3-ketoester **Y**. Treatment of 3-ketoester **Y**

with a nitrating reagent such as sodium nitrite and an acid catalyst such as acetic acid, either neat or with an appropriate solvent, at temperatures below 20 °C can give intermediate **Z**. The nitro intermediate **Z** can then be reduced to the desired amine **DD** through a hydrogenation reaction. This transformation occurs by subjecting the nitro intermediate **Z** to a metal catalyst (usually palladium on a carbon support) under atmospheric or greater pressures of hydrogen in an appropriately inert solvent at temperatures around 20 °C to provide the desired **DD** intermediate. This reaction can also be done in the presence of reagents that speed the reduction process, such as acid catalysts and acid chlorides. A review of the generation of amines by reductive processes can be found in Schilling, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (5th Edition) **2004**, *2*, 476-498. An alternate synthesis of compounds **DD** proceeds through a protected glycine derivative, such as the commercially available benzhydryl-protected glycine **AA**. The protected glycine **AA** is deprotonated by treatment with an appropriately strong base, such as lithium bis(trimethylsilyl)amide (LHMDS), lithium diisopropylamide (LDA), etc., in an appropriate solvent at temperatures from -78 °C to 20 °C; this anion is then added to an appropriately substituted acid chloride **BB** in a suitable solvent at temperatures <20 °C. The resultant α-amino-protected dicarbonyl intermediate **CC** is treated in situ with aqueous acid, such as a 1 M to 6 M hydrochloric acid solution, for a period ranging from 15 min to several hours at 20 °C. The resultant α-amino-β-dicarbonyl hydrochloride salt **DD** is stirred with an appropriately substituted imidoate **FF** under mildly basic conditions from 20 °C to 200 °C to give imidazole intermediate **HH**. Alternatively, intermediate **DD** can be transformed into intermediate **HH** through a process in which an oxazole intermediate **GG** is generated by treating **DD** with an appropriately substituted triethyl or trimethyl orthoester **EE** in the appropriate alcoholic solvent at 20 °C. The oxazole intermediate **GG** can be treated in situ with an amine source (ammonium acetate, ammonium formate, ammonium chloride, etc.) in the presence of an acid catalyst (acetic acid, trifluoroacetic acid, etc.), neat or with an appropriate solvent, at temperatures from 20 °C to 200 °C, to give the imidazole **HH**. **HH** can be *N*-aminated using a base and an aminating reagent, such as (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide, an O-benzoylhydroxylamine derivative, or hydroxylamine-O-sulfonic acid, in an appropriate solvent to give **II**. This transformation has previously been described by Heim-Riether et al., A Novel Method for the Synthesis of Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7331-7337. The resulting *N*-aminated intermediate **II** can then be

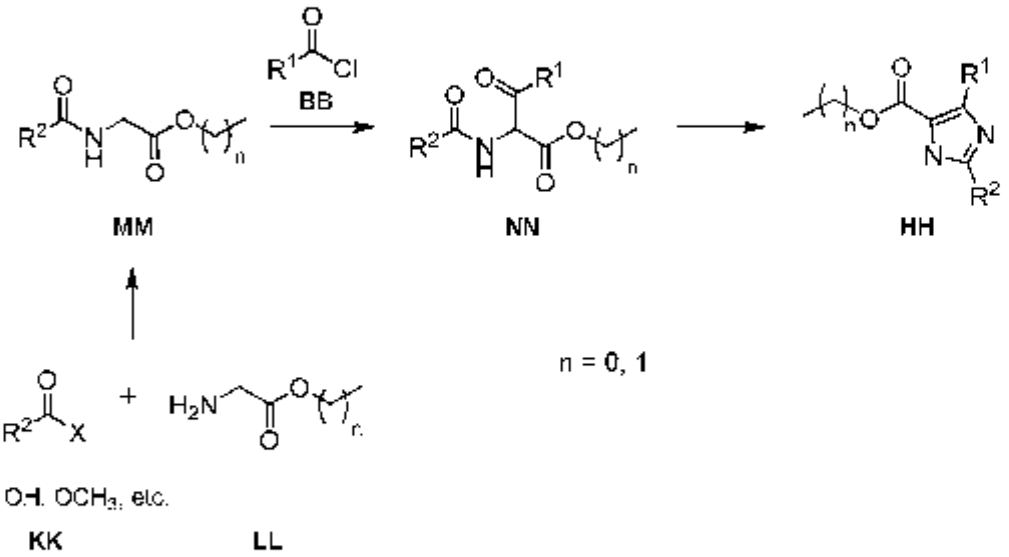
cyclized to the desired imidazotriazinone intermediate **A** by stirring in the presence of the appropriately substituted amide **JJ** at temperatures of 20 °C and above.

Scheme 4



An alternative method for the generation of intermediate **HH** is depicted in Scheme 5. A glycine ester **LL** is acylated with an appropriately substituted acid, activated acid, acid chloride, or ester **KK** to generate an acylated intermediate **MM,** or a commercially available, appropriately substituted, acylated glycine ester **MM** may be employed. Compound **MM** can be C-acylated by treatment with an appropriately substituted activated acid **BB**, such as an acid chloride, in the presence of an imidazole, a Lewis acid such as titanium tetrachloride, and a base such as tri-*n*-butylamine in an appropriate solvent at temperatures generally below 20 °C to arrive at compounds represented by intermediate **NN**. Examples of this chemistry were previously described by Honda et al., WO 2008041571 and Misaki et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854-2855. The cyclization of intermediate **NN** by the addition of an amine source (ammonium acetate, ammonium chloride, etc.) and an acid (acetic acid, trifluoroacetic acid, etc.), neat or in the presence of an acceptable solvent, at elevated temperatures results in the formation of the desired intermediate **HH**.

Scheme 5

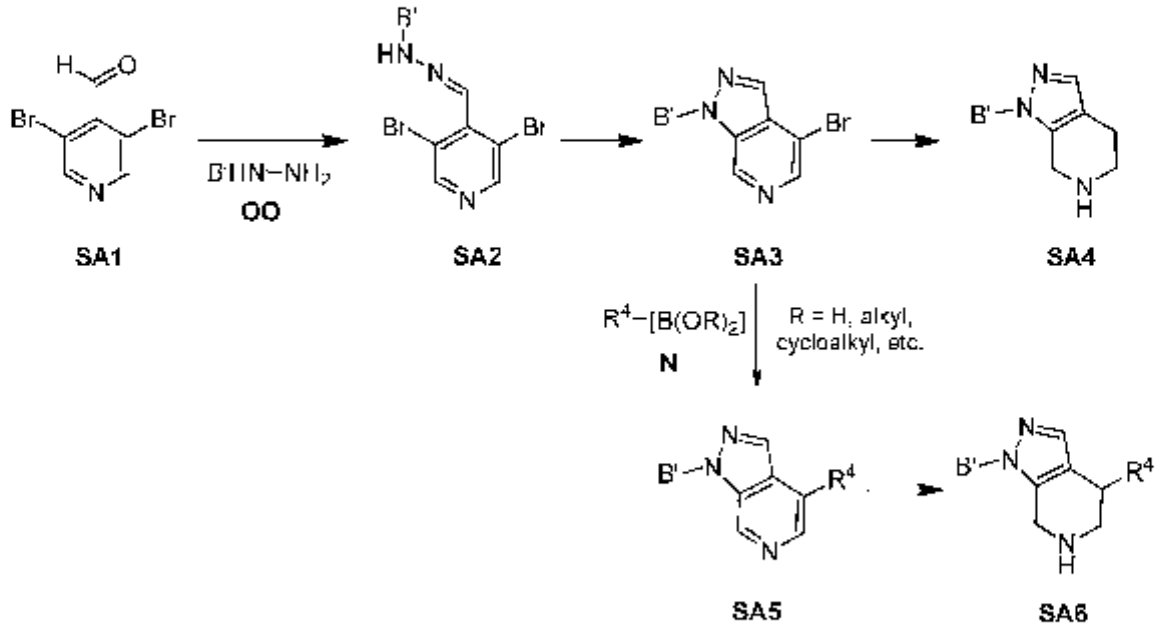


Generation of Substituted Amines C

In Schemes 6-18 below, B' represents the corresponding substituent on the A moiety that is desired in the final product (or a protected variant thereof).

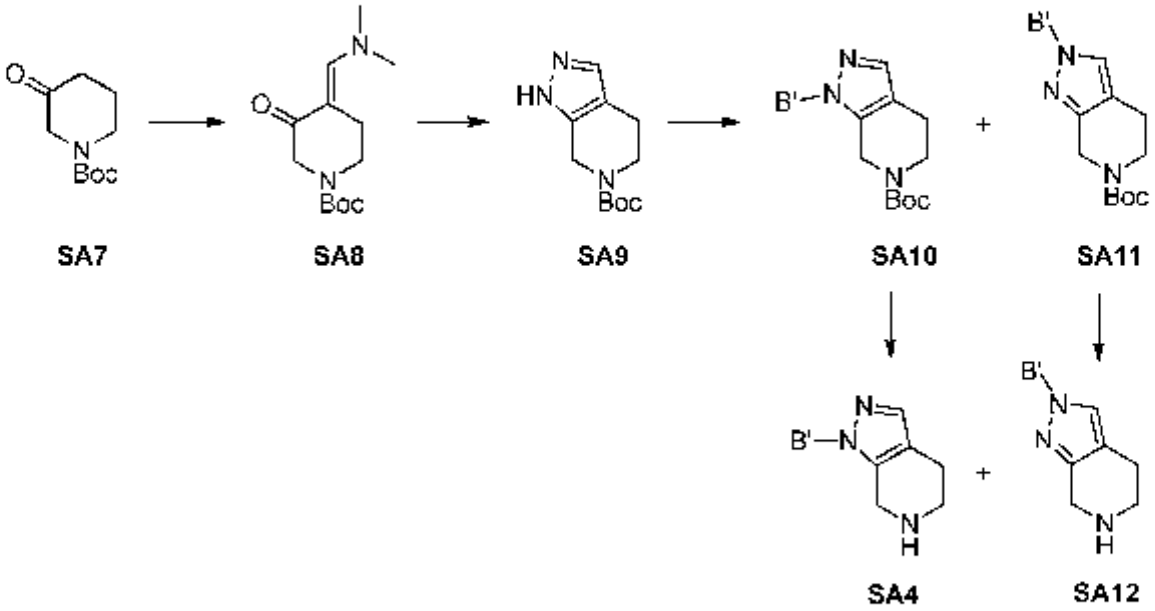
Scheme 6 illustrates one possible preparation of amines such as **SA4** and **SA6**. Starting aldehyde **SA1** can be reacted with hydrazine, or an appropriately substituted hydrazine **OO**, in a suitable solvent such as isopropyl alcohol at temperatures from 20 °C to 200 °C to form hydrazones such as **SA2**. Hydrazone intermediates **SA2** can be cyclized under basic conditions at elevated temperatures to give pyrazole compounds **SA3**. For example, treatment of **SA2** with sodium hydride in tetrahydrofuran under reflux gives **SA3**. Similar transformations have been described in WO 2009/074360. The pyridine ring of compounds **SA3** can be reduced to give amines represented by structure **SA4** by exposure to metal catalysts such as platinum under atmospheric to 100 psi of hydrogen in a suitably inert solvent system with an acid source at temperatures from 20 °C to 50 °C. Intermediate **SA3** can also give compounds such as **SA5** by a metal-catalyzed (usually palladium) Suzuki reaction to install alkyl or aryl groups R^4 (generally from the alkyl or aryl boronic acids or esters **N**). A review of standard reaction conditions can be found at N. Miyaura and A. Suzuki, *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457-2483. Intermediate **SA5** can be reduced to a racemic intermediate **SA6** following the pyridine ring reduction conditions described in the transformation of intermediate **SA3** to intermediate **SA4**. The racemate **SA6** can be separated into its constituent enantiomers through standard chiral separation methods.

Scheme 6



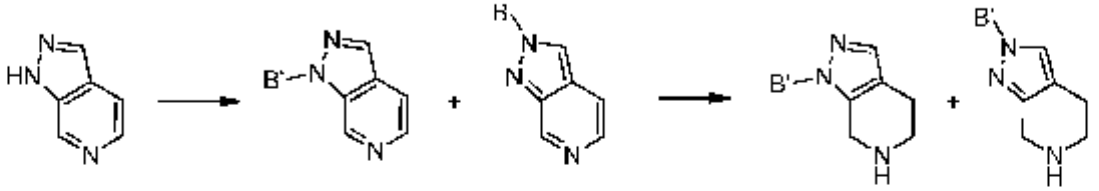
An alternative synthesis of compounds of formula **SA4** and their regioisomers **SA12** is depicted in Scheme 7. Boc-protected 3-piperidinone **SA7** can be converted to enamine **SA8** by treatment with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal at elevated temperatures as described in US 2007167426. Treatment of **SA8** with hydrazine in a suitable solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C results in intermediate **SA9**. **SA9** can be *N*-alkylated on the pyrazole ring by reaction with appropriate alkyl halides under basic conditions in a suitable solvent at a wide variety of temperatures. In the case where the substituent (B') is a cyclopropyl or aryl group, treatment of **SA9** with the appropriate boronic acid or ester in the presence of oxygen, a copper source such as $Cu(OAc)_2$, and a copper ligand such as 2,2'-bipyridine in a suitable solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C results in a mixture of compounds of formula **SA10** and **SA11.** The regioisomeric mixtures of **SA10** and **SA11** can be separated using chromatographic methods. Deprotection of the Boc group can be achieved by treatment of **SA10** and **SA11** with acids such as hydrochloric acid or trifluoroacetic acid, neat or in an appropriately inert solvent, at temperatures from 20 °C to 100 °C to give amines **SA4** and **SA12** respectively. Boc removal is thoroughly described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006.

Scheme 7



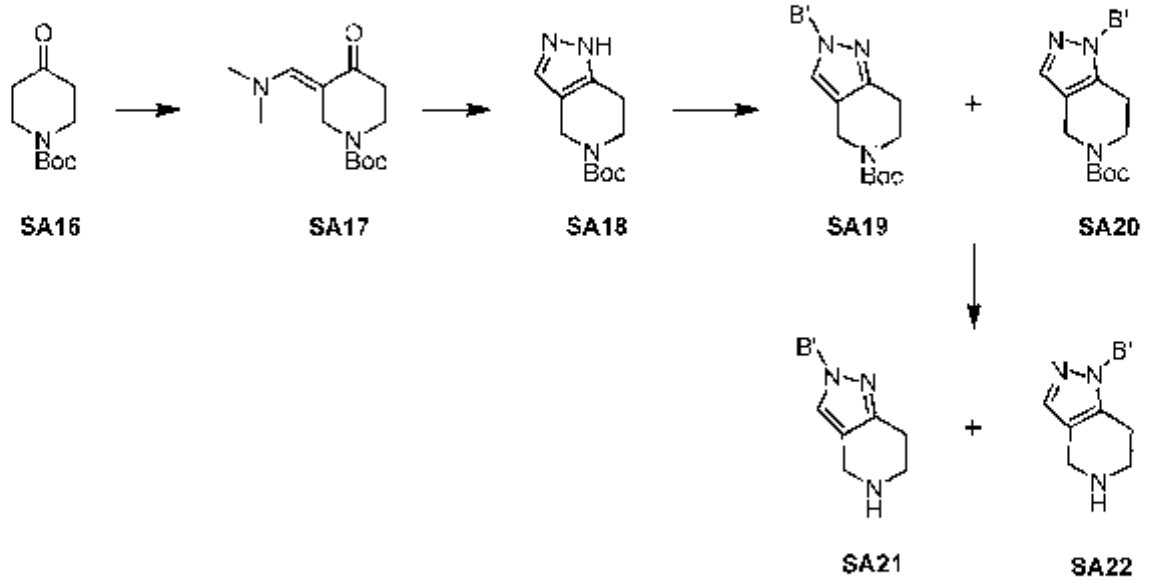
Scheme 8 illustrates an alternate route to compounds of formula **SA4** and **SA12**. Commercially available 1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine (**SA13**) can be optionally substituted with alkyl groups as described in Scheme 7 to give compounds of formula **SA14** and **SA15**. The pyridine ring can be reduced under similar conditions to the pyridine ring reduction described in Scheme 6 for synthesis of intermediates **SA4** and **SA6**. The resultant 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*c*]pyridine regioisomers **SA4** and **SA12** can be separated using standard chromatographic methods.

Scheme 8



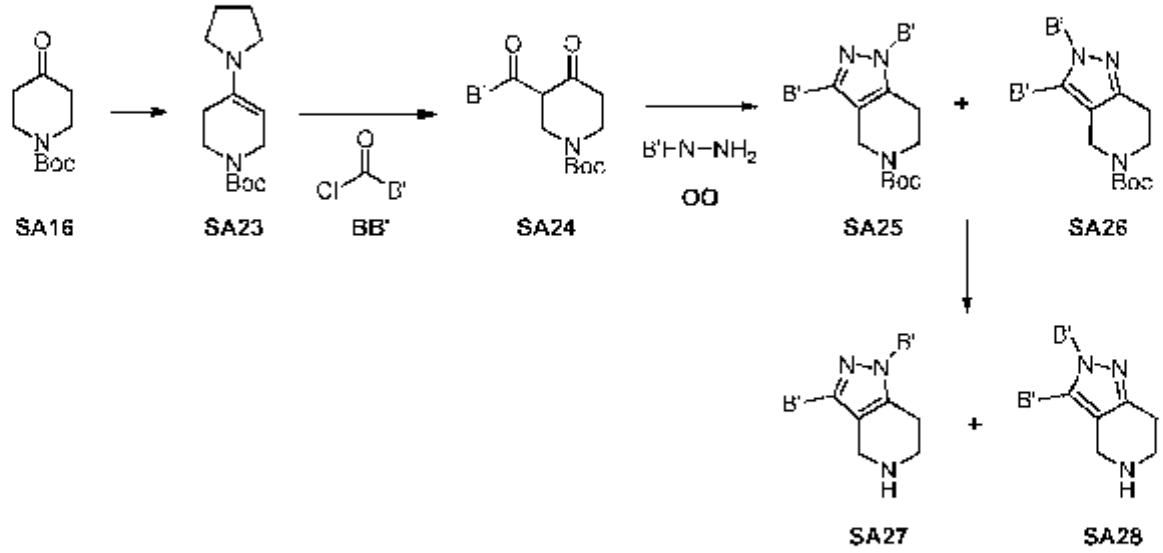
4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[4,3-*c*]pyridines of formula **SA21** and **SA22** can be prepared as outlined in Scheme 9. The synthesis of intermediate **SA18** from **SA16** via **SA17** has been described in US 2007/0232600. Intermediate **SA18** can be optionally substituted to provide **SA19** and **SA20** using chemistry described in the synthesis of intermediate **SA10** and **SA11** in Scheme 7. The Boc group can be removed under acidic conditions, as described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006.

Scheme 9



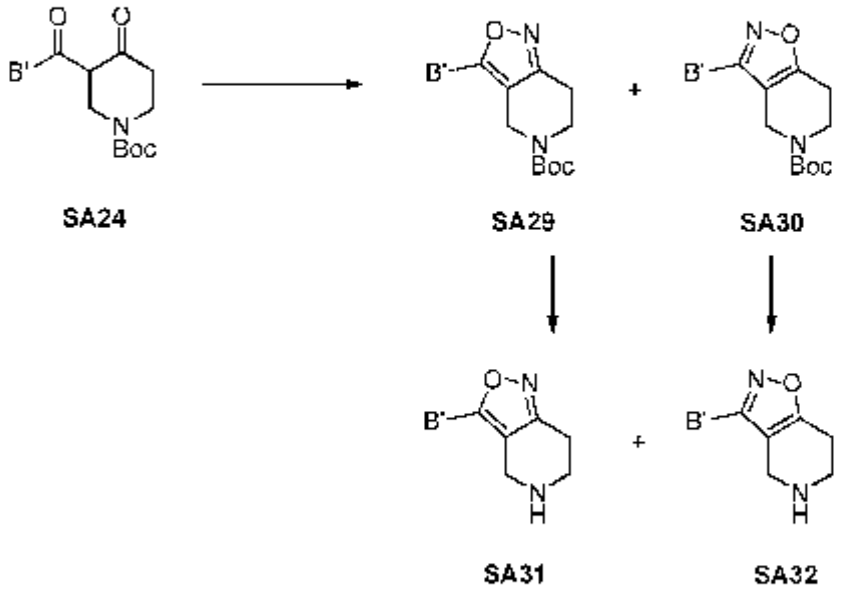
Scheme 10 refers to the preparation of disubstituted pyrazole amines of general structures **SA27** and **SA28**. A synthesis of Boc-protected enamine **SA23** has been described previously by Osata et al., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1433-1437. **SA23** can be reacted with various acyl chlorides **BB'** in the presence of bases such as *N,N*-diisopropylethylamine and pyridine, at temperatures <20 °C in appropriate solvents to give β-diketones **SA24**. β-Diketone intermediate **SA24** can undergo condensation with appropriately substituted hydrazines **OO** in appropriate solvents (such as methanol, *N,N*-dimethylformamide, etc.) at 20 °C to 200 °C, to give a regioisomeric mixture of pyrazoles **SA25** and **SA26**. Standard chromatographic methods can be used to separate regioisomer **SA25** from **SA26**. Removal of the Boc protecting groups from **SA25** and **SA26** to generate intermediates **SA27** and **SA28** can be achieved by treatment with acids under standard conditions.

Scheme 10



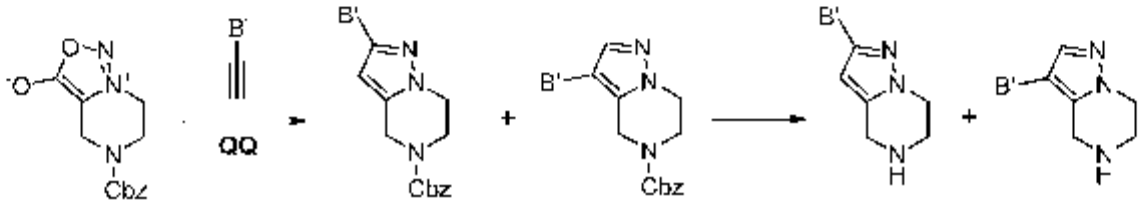
Scheme 11 illustrates a reaction sequence that can be used to obtain isoxazoles of general structure **SA31 and SA32**. β-Diketone intermediate **SA24** (see Scheme 10) can be converted to isoxazoles **SA29** and **SA30** by treatment with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base in an appropriate solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C. Separation of the isoxazole isomers can be accomplished by standard chromatographic techniques. Removal of the Boc protecting group from **SA29** and **SA30** is carried out under acidic conditions, as described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th Edition, 2006 to furnish **SA31** and **SA32**.

Scheme 11



Scheme 12 depicts a synthetic sequence that can be used to access 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines such as those represented by general structures **SA36** and **SA37**. Intermediate **SA33** can be prepared as described by T. S. Mansour et al., PCT Intl. Appl. WO 2006/130588. The reaction of **SA33** with terminal alkynes **QQ** in a sealed bomb reactor, at temperatures >200 °C, gives a regioisomeric mixture of **SA34** and **SA35**, which can be separated from each other via chromatographic methods. Removal of the benzyl carbamate (Cbz) protecting group from **SA34** and **SA35** can be achieved using hydrogenation conditions (catalytic metals such as palladium on a solid support, under hydrogen in an inert solvent) or other conditions described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006 to give compounds represented by **SA36** and **SA37**.

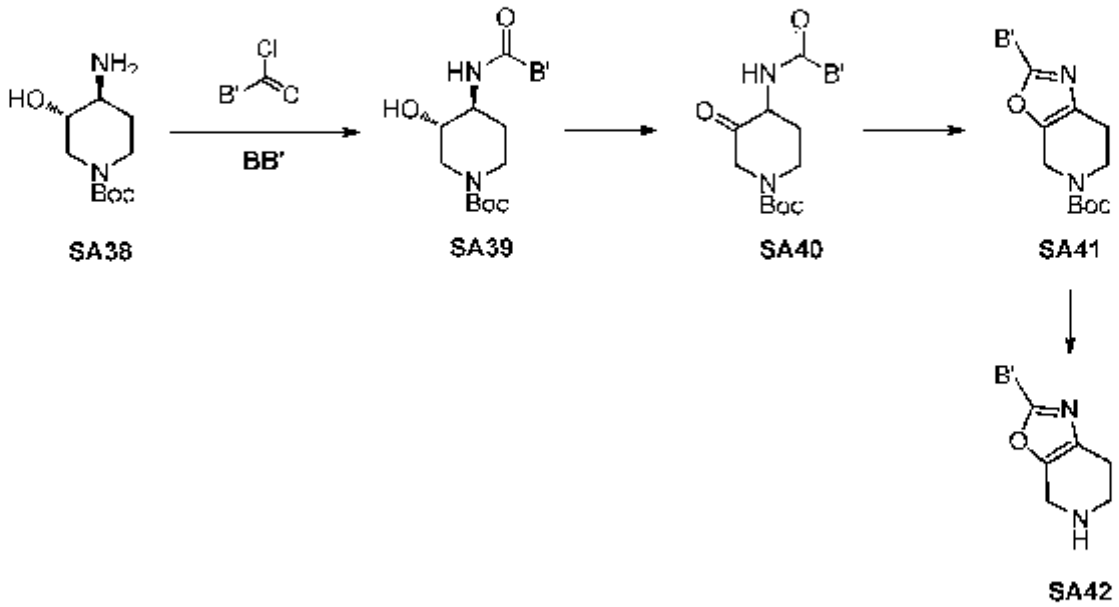
Scheme 12



SA33 **SA34** **SA35** **SA36** **SA37**

Potential access to 4,5,6,7-tetrahydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridines such as **SA42** is illustrated in Scheme 13 and is similar to what has been described previously by Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258. Amino alcohol **SA38** (see US 2009/163472 and WO 2011/157793) can be acylated by treatment with appropriately substituted acyl chlorides **BB'** in the presence of a base such as *N,N*-diisopropylethylamine, pyridine, etc. at temperatures ≤20 °C to give compounds represented by **SA39**. **SA39** can be oxidized to ketone **SA40** by treatment with an oxidizing agent such as Dess-Martin periodinane (a review of this and related reagents can be found at Zhdankin, V.V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185-1197). **SA40** can be subjected to dehydration conditions with a reagent such as Burgess's reagent, which can result in a cyclization to generate isoxazoles such as **SA41.** Boc removal with acid provides compounds represented by **SA42.**

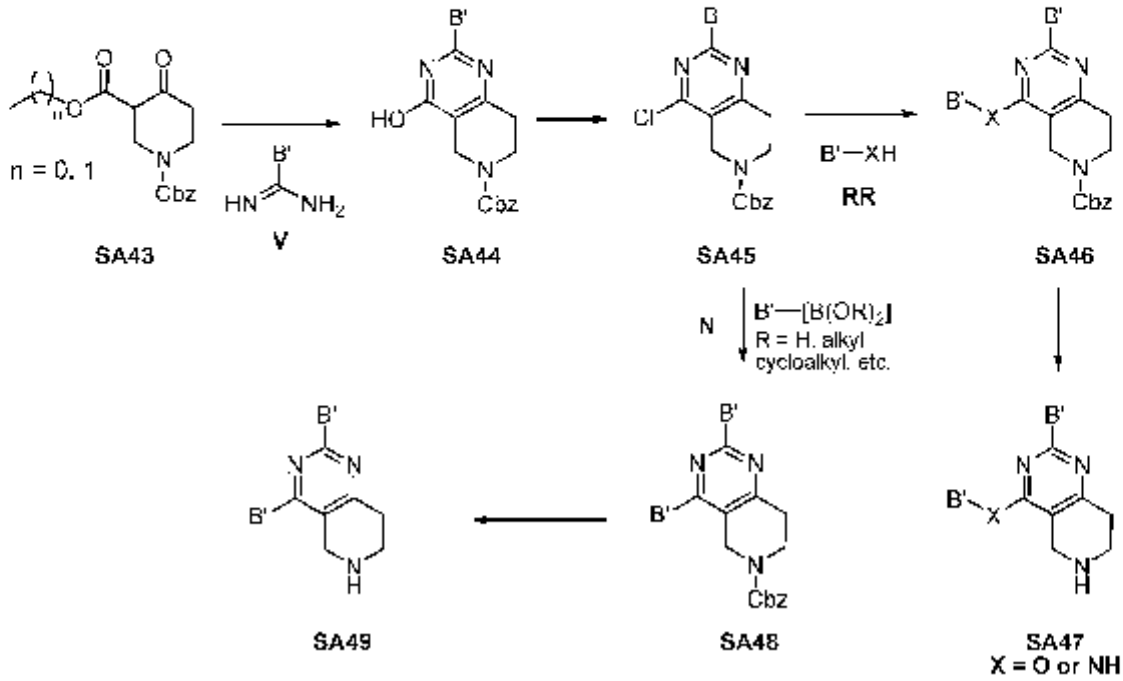
Scheme 13



Scheme 14 describes the synthesis of 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidines such as those represented by **SA47** and **SA49**. Compounds such as **SA47** and **SA49** can be synthesized starting from compound **SA43** (Dodd and Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2794-2803) by an adaptation of the work described by Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2103–2108. Treatment of ketoester **SA43** with appropriately substituted amidines **V** in the presence of base and solvent at temperatures from 20 °C to 200 °C gives hydroxypyrimidine compounds such as **SA44**. **SA44** may be converted to chloride **SA45** by treatment with a chlorinating reagent such as phosphorus oxychloride, either neat or in inert solvents, from 20 °C to 200 °C. Chlorides **SA45** can undergo S_NAr substitution reactions by treatment with appropriately substituted alcohols or amines **RR** under basic conditions at temperatures ranging from 20 °C to 200 °C to give intermediate **SA46**. The benzyl carbamate-protected **SA46** can be deprotected under various conditions, most commonly hydrogenation, as described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006, to give amines **SA47**. Intermediate **SA45** may also be used to generate compounds with carbon-based substitution of the pyrimidine. This substitution could occur through transition metal-catalyzed (usually palladium) cross couplings with appropriately substituted alkyl or aryl boronates **N** in the presence of base in appropriate solvents at temperatures from 20 °C to 200 °C to give compounds such as **SA48**. Removal of the benzyl carbamate protecting group of **SA48**

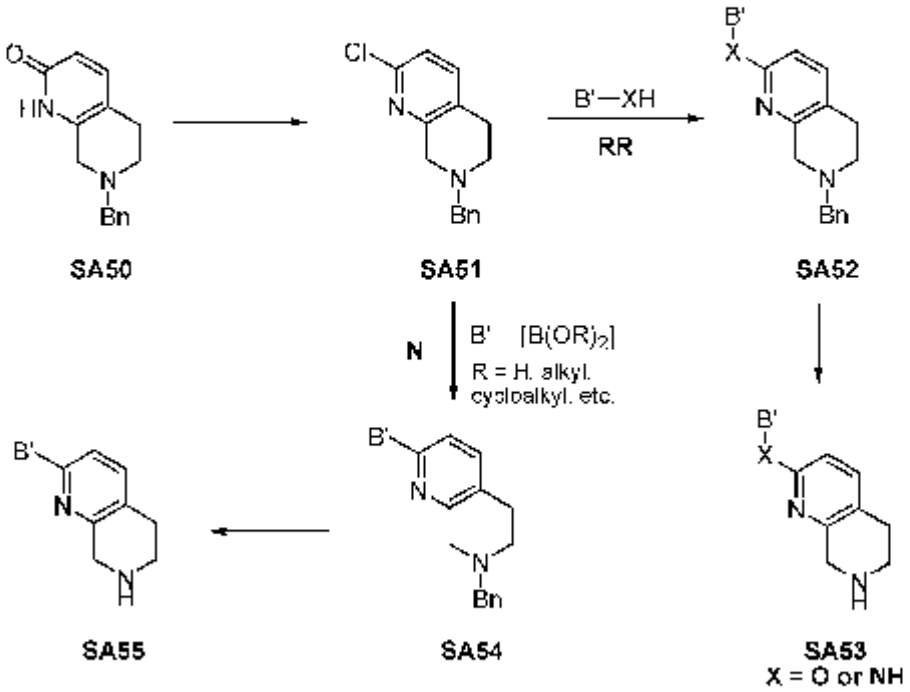
to generate the desired **SA49** can be effected using similar conditions to those used to generate **SA47** from **SA46**.

Scheme 14



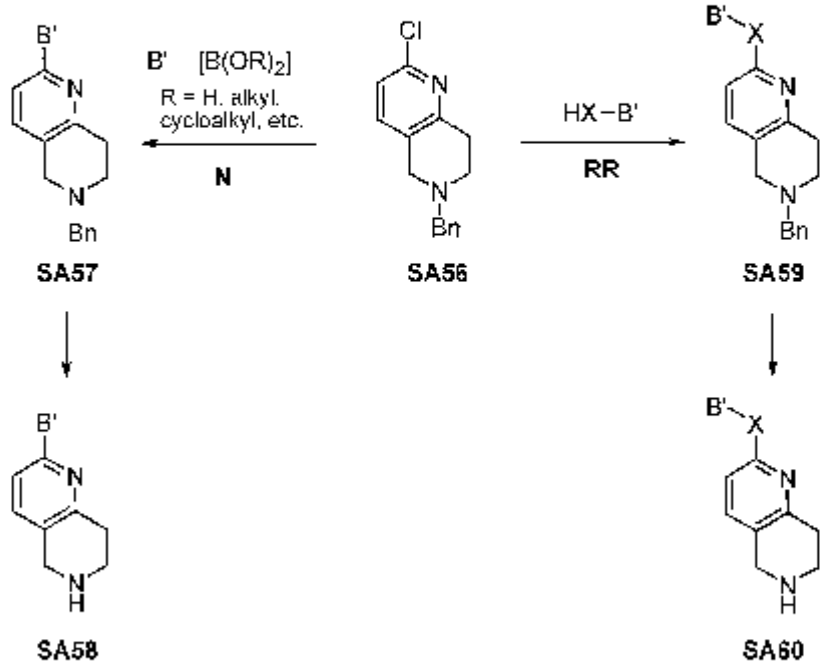
Scheme 15 shows one possible route to 5,6,7,8-tetrahydro-**1**,7-naphthyridine compounds **SA53** and **SA55.** A synthesis of **SA50** has been described by Strang et al., EP 1595 881. Compound **SA50** can be chlorinated using a chlorinating reagent such as phosphorus oxychloride, neat or in an appropriately inert solvent, at temperatures of 20 °C to 200 °C to give **SA51.** The chloride of **SA51** can be displaced in an S_NAr reaction using appropriately substituted alcohols and amines **RR** in the presence of base in an appropriate solvent at temperatures of 20 °C to 200 °C to give compounds represented by **SA52**. Removal of the benzyl protecting group from **SA52** can be carried out by a metal-catalyzed hydrogenation reaction. Many other conditions for benzyl removal can be found in Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006. Intermediate **SA51** may also be used to generate compounds with carbon-based substitution of the pyridine ring. This substitution could occur through transition metal-catalyzed (usually palladium) cross couplings with appropriately substituted alkyl or aryl boronates **N** in the presence of base in appropriate solvents at temperatures from 20 °C to 200 °C to give compounds such as **SA54**. Conditions for removal of the benzyl protecting group from **SA54** to generate **SA55** can be found in Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006.

Scheme 15



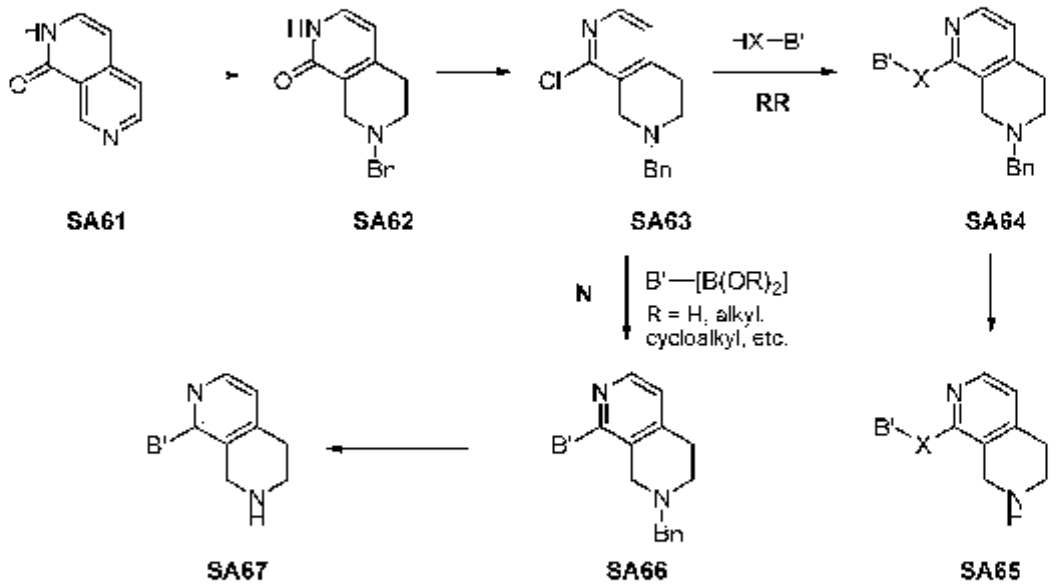
Scheme 16 describes a potential synthesis of substituted 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine compounds represented by general structures **SA58** and **SA60**. A synthesis of the starting chloropyridine **SA56** has been described by Strang et al., EP 1595 881. **General** reaction conditions to make the desired carbon-, oxygen-, and nitrogen-substituted fused pyridines are described in Scheme 15 and can be applied to **SA56** to generate appropriately substituted **SA57** and **SA59**. Removal of the benzyl protecting group to generate the desired **SA58** and **SA60** can be carried out using conditions described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006.

Scheme 16



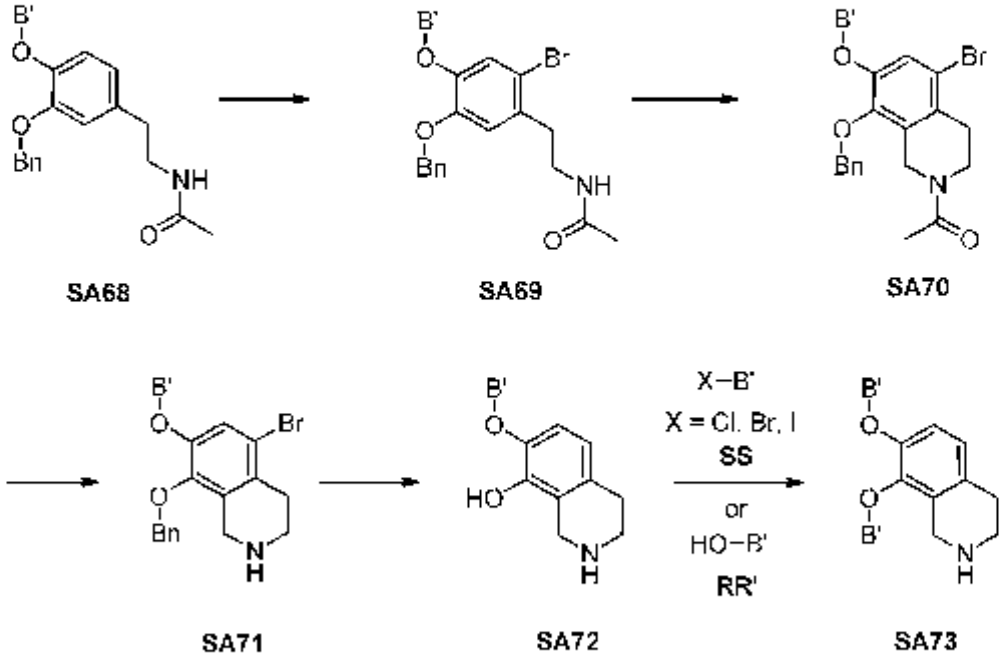
Scheme 17 refers to the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridines of general formula **SA65** and **SA67**. The synthesis of the starting material **SA61** has been described by Zhang et al., *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 916. Treatment of **SA61** with benzyl bromide followed by a reducing agent such as sodium borohydride in a suitable solvent provides **SA62**. Treatment of **SA62** with a chlorinating reagent such as phosphorus oxychloride, neat or in a suitable solvent, at temperatures from 20 °C to 200 °C affords the chloropyridine **intermediate SA63**. Using chloropyridine **SA63,** in conjunction with the general conditions described in Scheme 15 for installing the appropriately substituted carbon, oxygen, or nitrogen substituent, provides benzyl-protected **SA64** and **SA66**. Removal of the benzyl protecting group can be carried out using conditions described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006 to generate **SA65** and **SA67**.

Scheme 17



Scheme 18 describes a possible synthesis of compounds represented by the structure **SA73**. The benzyl-protected starting material **SA68** can be prepared as described by Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 5-9. Treatment of **SA68** with a bromine source (bromine, *N*-bromosuccinimide, etc.) at temperatures below 20 °C in an appropriate solvent such as chloroform can result in mono-brominated compounds represented by **SA69**. Intermediate **SA69** can be cyclized to give compounds such as **SA70** by treatment with 1,3,5-trioxane in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid at temperatures of 20 °C to 100 °C. The acetyl protecting group on **SA70** can be removed by treatment with strong bases such as potassium hydroxide or strong acids such as hydrochloric acid at elevated temperature to give amine **SA71**. This acetyl deprotection has been described by Wuts, P.G.W. and Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, 2006. The removal of the bromine and the benzyl group from **SA71** can occur simultaneously via metal-catalyzed hydrogenation using palladium on carbon catalyst under hydrogen (atmospheric to 100 psi) in an appropriate solvent such as methanol, to provide **SA72**. **SA72** can be alkylated with appropriately substituted halogenated alkyls **SS** in the presence of base or through a Mitsunobu reaction (Swamy et al., *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 2551-2651) with alcohol **RR'** to provide the desired amine **SA73**.

Scheme 18



SA68 SA69 SA70

SA71 SA72 SA73

Medical and Veterinary Uses

In one aspect, provided herein are methods for treating a disorder or disease by inhibiting a PDE10 enzyme. The methods, in general, comprise the step of administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I (or alternatively one of Ia, Ib, Ic, Ic' or Id) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a patient in need thereof to treat the disorder or disease. A further aspect is the use of a compound as described herein in the manufacture of a medicament for treating a disorder or disease treatable by inhibition of PDE10.

The compounds of the present invention inhibit PDE10 enzymatic activity and hence raise the levels of cAMP or cGMP within cells that express PDE10. Accordingly, inhibition of PDE10 enzyme activity can be useful in the treatment of diseases caused by deficient amounts of cAMP or cGMP in cells. PDE10 inhibitors can also be beneficial in cases wherein raising the amount of cAMP or cGMP above normal levels results in a therapeutic effect. Inhibitors of PDE10 may be used to treat disorders of the peripheral and central nervous system, cardiovascular diseases, cancer, gastroenterological diseases, endocrinological diseases, urological diseases, etc.

Indications that may be treated with PDE10 inhibitors, either alone or in combination with other drugs, include, but are not limited to, those diseases thought to be mediated in part by the basal ganglia, prefrontal cortex, and hippocampus. These

indications include psychoses, Parkinson's disease, dementias, Huntington's disease, obsessive compulsive disorder, tardive dyskinesia, choreas, depression, mood disorders, impulsivity, drug addiction, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), depression with parkinsonian states, personality changes with caudate or putamen disease, dementia and mania with caudate and pallidal diseases, and compulsions with pallidal disease.

Psychoses are disorders that affect an individual's perception of reality. Psychoses are characterized by delusions and hallucinations. The compounds of the present invention are suitable for use in treating patients suffering from all forms of psychoses, including, but not limited to, schizophrenia, late-onset schizophrenia, schizoaffective disorders, prodromal schizophrenia, and bipolar disorders. Treatment can be for the positive symptoms of schizophrenia as well as for the cognitive deficits and negative symptoms. Other indications for PDE10 inhibitors include psychoses resulting from drug abuse (including amphetamines and PCP), encephalitis, alcoholism, epilepsy, lupus, sarcoidosis, brain tumors, multiple sclerosis, dementia with Lewy bodies, or hypoglycemia. Other psychiatric disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and schizoid personality disorder, can also be treated with PDE10 inhibitors.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) has been linked to deficits in the frontal-striatal neuronal pathways (Saxena et al., Br. J. Psychiatry Suppl. 35:26-37, 1998). Neurons in these pathways project to striatal neurons that express PDE10. PDE10 inhibitors cause cAMP to be elevated in these neurons: elevations in cAMP result in an increase in CREB phosphorylation and thereby improve the functional state of these neurons. The compounds of the present invention are therefore suitable for use in the indication of OCD. OCD may result, in some cases, from streptococcal infections that cause autoimmune reactions in the basal ganglia (Giedd et al., Am J Psychiatry, 157:281-283. 2000). Because PDE10 inhibitors may serve a neuroprotective role, administration of PDE10 inhibitors may prevent the damage to the basal ganglia after repeated streptococcal infections and thereby prevent the development of OCD.

In the brain, the level of cAMP or cGMP within neurons is believed to be related to the quality of memory, especially long-term memory. Without wishing to be bound to any particular mechanism, it is proposed that, since PDE10 degrades cAMP or cGMP, the level of this enzyme affects memory in humans. A compound that inhibits cAMP phosphodiesterase (PDE) can thereby increase intracellular levels of cAMP, which in

turn activate a protein kinase that phosphorylates a transcription factor (cAMP response binding protein). The phosphorylated transcription factor then binds to a DNA promoter sequence to activate genes that are important in long-term memory. The more active such genes are, the better is long-term memory. Thus, by inhibiting a phosphodiesterase, long-term memory can be enhanced.

Dementias are diseases that include memory loss and additional intellectual impairment separate from memory. The compounds of the present invention are suitable for use in treating patients suffering from memory impairment in all forms of dementia. Dementias are classified according to their cause and include: neurodegenerative dementias (e.g., Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease), vascular (e.g., infarcts, hemorrhage, cardiac disorders), mixed vascular and Alzheimer's, bacterial meningitis, Creutzfeldt-Jakob disease, multiple sclerosis, traumatic (e.g., subdural hematoma or traumatic brain injury), infectious (e.g., HIV), genetic (Down's syndrome), toxic (e.g., heavy metals, alcohol, some medications), metabolic (e.g., vitamin B12 or folate deficiency), CNS hypoxia, Cushing's disease, psychiatric (e.g., depression and schizophrenia), and hydrocephalus.

The condition of memory impairment is manifested by impairment of the ability to learn new information and/or the inability to recall previously learned information. The present invention includes methods for dealing with memory loss separate from dementia, including mild cognitive impairment (MCI) and age-related cognitive decline. The present invention includes methods of treatment for memory impairment as a result of disease. Memory impairment is a primary symptom of dementia and can also be a symptom associated with such diseases as Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, HIV, cardiovascular disease, and head trauma as well as age-related cognitive decline. The compounds of the present invention are suitable for use in the treatment of memory impairment due to, for example, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple systems atrophy (MSA), schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, spinal cord injury, CNS hypoxia, cerebral senility, diabetes-associated cognitive impairment, memory deficits from early exposure of anesthetic agents, multiinfarct dementia and other neurological conditions including acute neuronal diseases, as well as HIV and cardiovascular diseases.

The compounds of the present invention are also suitable for use in the treatment of a class of disorders known as polyglutamine-repeat diseases. These diseases share a common pathogenic mutation. The expansion of a CAG repeat, which encodes the amino acid glutamine, within the genome leads to production of a mutant protein having an expanded polyglutamine region. For example, Huntington's disease has been linked to a mutation of the protein huntington. In individuals who do not have Huntington's disease, huntington has a polyglutamine region containing about 8 to 31 glutamine residues. For individuals who have Huntington's disease, huntington has a polyglutamine region with over 37 glutamine residues. Aside from Huntington's disease (HD), other known polyglutamine-repeat diseases and the associated proteins include dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA (atrophin-1); spinocerebellar ataxia type-1 (ataxin-1); spinocerebellar ataxia type-2 (ataxin-2); spinocerebellar ataxia type-3 (also called Machado-Joseph disease or MJD) (ataxin-3); spinocerebellar ataxia type-6 (alpha IA voltage-dependent calcium channel); spinocerebellar ataxia type-7 (ataxin-7); and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, also known as Kennedy disease).

The basal ganglia are important for regulating the function of motor neurons; disorders of the basal ganglia result in movement disorders. Most prominent among the movement disorders related to basal ganglia function is Parkinson's disease (Obeso et al., Neurology. 62(1 Suppl 1):S 17-30, 2004). Other movement disorders related to dysfunction of the basal ganglia include tardive dyskinesia, progressive supranuclear palsy and cerebral palsy, corticobasal degeneration, multiple system atrophy, Wilson disease, dystonia, tics, and chorea. The compounds of the invention are also suitable for use to treat movement disorders related to dysfunction of basal ganglia neurons.

PDE10 inhibitors are useful in raising cAMP or cGMP levels and prevent neurons from undergoing apoptosis. PDE10 inhibitors may be anti-inflammatory by raising cAMP in glial cells. The combination of anti-apoptotic and anti-inflammatory properties, as well as positive effects on synaptic plasticity and neurogenesis, make these compounds useful to treat neurodegeneration resulting from any disease or injury, including stroke, spinal cord injury, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and multiple systems atrophy (MSA).

The invention further provides a method of treating a drug addiction, for example an alcohol, amphetamine, cocaine, or opiate addiction, in a mammal, including a human, which method comprises administering to said human an amount of a compound of formula I effective to treat said addiction. A "drug addiction", as used

herein, means an abnormal desire for a drug and is generally characterized by motivational disturbances such a compulsion to take the desired drug and episodes of intense drug craving. Treating addiction also encompasses decreasing the amount of drug of abuse that the patient consumes and does not require total abstinence.

In addition to treating drug addiction, the compounds are also useful in preventing the relapse in drug and alcohol abuse associated with stress. especially chronic stress. Logrip et al. showed that stress induced up-regulation of PDE10 in rodents; Addiction Biology, 17, 920-933, 2012. Further, these authors demonstrated that stressed rodents consumed more alcohol than their non-stressed counterparts. The compounds of Formula I can be used to decrease the incidence of relapse associated with alcohol and drug addiction in stressed individuals.

Autoimmune diseases or infectious diseases that affect the basal ganglia may result in disorders of the basal ganglia including ADHD, OCD, tics, Tourette's disease, and Sydenham chorea. In addition, any insult to the brain can potentially damage the basal ganglia including strokes, metabolic abnormalities, liver disease, multiple sclerosis, infections, tumors, drug overdoses or side effects, and head trauma. Accordingly, the compounds of the invention can be used to stop disease progression or restore damaged circuits in the brain by a combination of effects including increased synaptic plasticity, neurogenesis, anti-inflammatory, nerve cell regeneration and decreased apoptosis.

Tian et al. reported that PDE10 was present in the lung vasculature (PLoS One, April 11, Volume 6, Issue 4, e18136). Tian et al. also reported that infusion of papaverine, a PDE10 inhibitor, attenuated pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in a rodent model of this disease. These authors also determined that PDE10 is expressed in human lung tissues. Since PDE10 is present in lung tissue, the compounds of the invention can be used in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). PAH is a fatal disease characterized by progressively elevated pulmonary vascular resistance, which results from vasoconstriction, vascular remodeling and in situ thrombosis. These events ultimately lead to right ventricular hypertrophy and right heart failure. The compound of formula I will reduce pulmonary arterial hypertension and thus relieve or alleviate the patient's PAH.

The growth of some cancer cells is inhibited by cAMP and cGMP. Upon transformation, cells may become cancerous by expressing PDE10 and reducing the amount of cAMP or cGMP within cells. In these types of cancer cells, inhibition of

PDE10 activity inhibits cell growth by raising cAMP. In some cases, PDE10 may be expressed in the transformed, cancerous cell but not in the parent cell line. In transformed renal carcinoma cells, PDE10 is expressed and PDE10 inhibitors reduce the growth rate of the cells in culture. Similarly, breast cancer cells are inhibited by administration of PDE10 inhibitors. Many other types of cancer cells may also be sensitive to growth arrest by inhibition of PDE10. Therefore, compounds disclosed in this invention can be used to stop the growth of cancer cells that express PDE10.

The compounds of the invention are also suitable for use in the treatment of diabetes and related disorders such as obesity, by focusing on regulation of the cAMP signaling system. By inhibiting PDE10, intracellular levels of cAMP are increased, thereby increasing the release of insulin-containing secretory granules and, therefore, increasing insulin secretion (see, for example, WO 2005/012485).

In a further embodiment of the invention, the compounds can be used in the treatment of a variety of neurological conditions due to the high levels of expression of PDE10 in the CNS. Examples of such conditions include anxiety disorders, movement disorders, mood disorders, amnesic disorders; post-traumatic stress; mental retardation; learning disorders, attention-deficit/hyperactivity, age-related cognitive decline, major depressive episodes (of the mild, moderate or severe type), a manic or mixed mood episode, a hypomania mood episode, a depressive episode with atypical features, a depressive episode with melancholic features, a depressive episode with catatonic features, a mood episode with postpartum onset, post-stroke depression, major depressive disorder, dysthymic disorder, minor depressive disorder, premenstrual dysphoric disorder, and cyclothymic disorder.

Administration and Pharmaceutical Compositions

The compounds of the invention may be administered either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed thereby can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, liquid preparations, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can optionally contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, the compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (e.g., intravenous,

intramuscular or subcutaneous), transdermal (e.g., patch) or rectal administration, or in a form suitable for administration by inhalation.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g., pregelatinized maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulfate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration, the composition may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

The compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. They may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

The compounds of the invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the compound of the invention is conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable

propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, e.g., from gelatin) for use in an inhaler or insulator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations for treatment of the conditions referred to above (e.g., drug addiction) in the average adult human are preferably arranged so that each metered dose or "puff" of aerosol contains about 20 mg to about 1000 mg of the compound of the invention. The overall daily dose with an aerosol will be within the range of about 100 mg to about 10 mg. Administration may be several times daily, e.g., 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1. 2 or 3 doses each time.

Other suitable pharmaceutical excipients and their formulations are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, A. R. (Mack Publishing Company, 18th ed., 1995).

The level of the compound in a formulation can vary within the full range employed by those skilled in the art. Typically, the formulation contains, on a weight percent (wt %) basis, from about 0.01-99.99 wt % of a compound of Formula (I) based on the total formulation. with the balance being one or more suitable pharmaceutical excipients. Usually, the compound is present at a level of about 1-80 wt %.

In general, the compounds of this invention can be administered in a therapeutically effective amount by any of the accepted modes of administration for agents that serve similar utilities. The actual dosage administered to patients depends upon numerous factors, such as the severity of the disease to be treated, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used, the route and form of administration, and other factors. The patient's physician will ultimately decide the appropriate dose, in light of clinical testing conducted on the compounds. However, a typical daily dose of the compound will range from about 0.01 mg to about 2000 mg, more typically from about 0.1 mg to about 200 mg, which may be administered, for example, 1 to 4 times per day.

The compounds can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents used in the treatment of psychoses (especially schizophrenia and bipolar disorder), obsessive-compulsive disorder, Parkinson's

disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, cognitive impairment and/or memory loss (e.g., dementia). Examples of such agents include nicotinic α-7 agonists, PDE4 inhibitors, other PDE10 inhibitors, calcium channel blockers, muscarinic M1 and M2 modulators, adenosine receptor modulators, ampakines, NMDA modulators, m-GluR modulators, dopamine modulators, serotonin modulators, cannabinoid modulators, and cholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigmine, and galanthamine). In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below their usual dosage range, and can be administered either simultaneously or sequentially.

Drugs suitable in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, other suitable schizophrenia drugs such as Clozaril, Zyprexa, Risperidone, and Seroquel; bipolar disorder drugs, including, but not limited to, Lithium, Zyprexa, and Depakote; Parkinson's disease drugs, including, but not limited to, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, and Cogentin; agents used in the treatment of Alzheimer's disease, including, but not limited to, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen and Cliquinol; agents used in the treatment of dementia, including, but not limited to, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept, and Exelon; agents used in the treatment of epilepsy, including, but not limited to, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton, and Felbatol; agents used in the treatment of multiple sclerosis, including, but not limited to, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate, and Copaxone; agents used in the treatment of Huntington's disease, including, but not limited to, Amitriptyline, Imipramine, Desipramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Sertraline, Tetrabenazine, Haloperidol, Chlorpromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine, and Risperidone; agents useful in the treatment of diabetes, including, but not limited to, PPAR ligands (e.g., agonists, antagonists, such as Rosiglitazone, Troglitazone and Pioglitazone), insulin secretagogues (e.g., sulfonylurea drugs, such as Glyburide, Glimepiride, Chlorpropamide, Tolbutamide, and Glipizide, and non-sulfonyl secretagogues), α-glucosidase inhibitors (such as Acarbose, Miglitol, and Voglibose), insulin sensitizers (such as the PPAR-γ agonists, e.g., the glitazones; biguanides, PTP-IB inhibitors, DPP-IV inhibitors, and 11-beta-HSD inhibitors), hepatic glucose output lowering compounds (such as glucagon antagonists and metformin, e.g., Glucophage and Glucophage XR), insulin and insulin derivatives (both long- and short-acting forms

and formulations of insulin); and anti-obesity drugs, including, but not limited to, β-3 agonists, CB-I agonists, neuropeptide Y5 inhibitors, ciliary neurotrophic factor and derivatives (e.g., Axokine), appetite suppressants (e.g., Sibutramine), and lipase inhibitors (e.g., Orlistat).

EXAMPLES

The following preparations and examples are given to enable those skilled in the art to more clearly understand and to practice the present invention. They should not be considered as limiting the scope of the invention, but merely as being illustrative and representative thereof. Any equivalent embodiments are intended to be within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

Experimental Procedures

The following illustrate the synthesis of various compounds of the present invention. Additional compounds within the scope of this invention may be prepared using the methods illustrated in these Examples, either alone or in combination with techniques generally known in the art.

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. Anhydrous solvents were employed where appropriate, generally Sure-Seal™ products from the Aldrich Chemical Company, AcroSeal® products from Acros Organics or DriSolv® products from EMD Chemicals. 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.

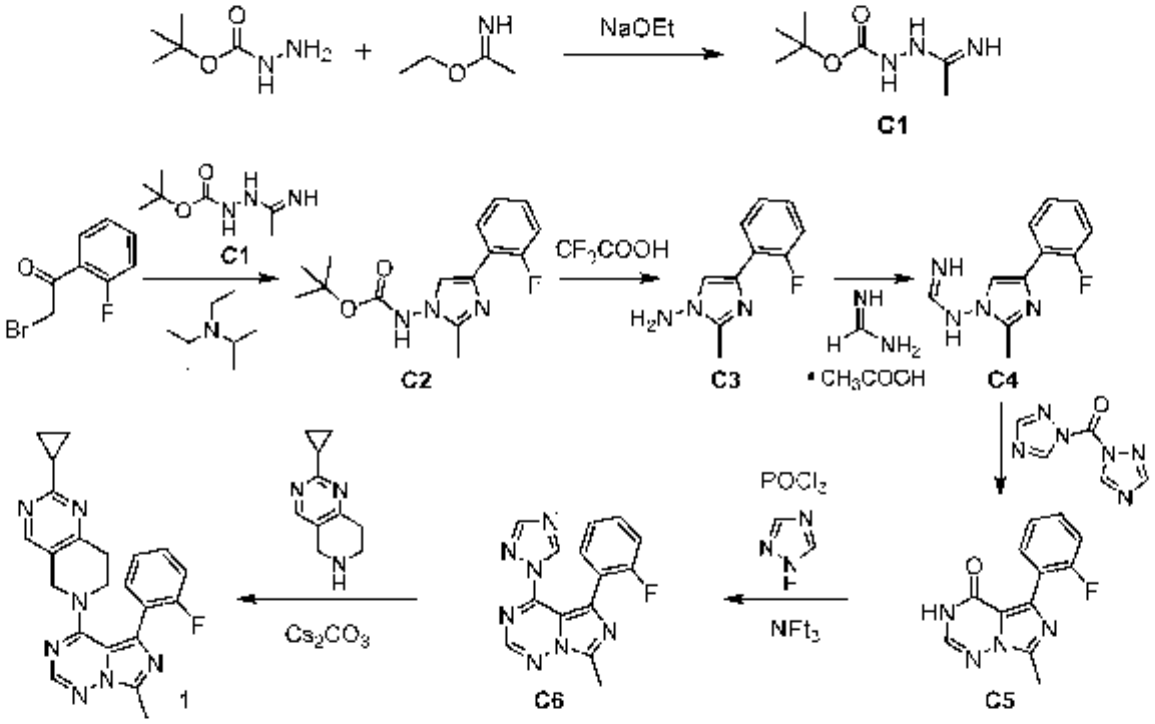
Reactions proceeding through detectable intermediates were generally followed by LCMS, and allowed to proceed to full conversion prior to addition of subsequent reagents. For syntheses referencing procedures in other Examples or Methods,

reaction conditions (reaction time 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 eluents/gradients were chosen to provide appropriate Rfs or retention times

Examples

Example 1

2-Cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (1)



Step *1. Synthesis of* tert-*butyl 2-ethanimidoylhydrazinecarboxylate (**C1**).*

Sodium hydroxide (16.0 g, 400 mmol) was dissolved in absolute ethanol (1 L) at 60°C. The solution was cooled to 0°C 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 mixture was stirred at 70°C for 2.5 hours, then cooled to 20°C 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, whereupon 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) to afford the product as a very pale yellow solid. Yield: 50.2 g, 290 mmol, 72%. LCMS *m/z* 174.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz. CD_3OD) δ 1.88 (s, 3H). 1.47 (s, 9H).

Step 2. Synthesis of tert-*butyl [4-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl]carbamate (**C2**).*

Compound **C1** (11.4 g, 65.8 mmol), 2-bromo-1-(2-fluorophenyl)ethanone (13.0 g, 59.9 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (23.0 mL, 132 mmol) were combined in a mixture of acetonitrile (100 mL) and 2-methyltetrahydrofuran (300 mL) and heated at reflux for 18 hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*; the residue was mixed with ethyl acetate, then washed sequentially with saturated aqueous ammonium chloride solution and with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to provide the product as a pale brown foam. Yield: 18.1 g, assumed quantitative. LCMS *m/z* 292.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), presumed to be a mixture of rotamers: δ 8.15 (v br s, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.30 and 7.31 (2 s, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (br s, 9H).

Step 3. Synthesis of 4-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-1-amine (C3).

Compound C2 (17.4 g, 59.7 mmol) in dichloromethane (120 mL) was treated with trifluoroacetic acid (23.0 mL, 299 mmol) and allowed to stir for 18 hours at room temperature. Excess 1 N aqueous sodium hydroxide solution was added, and the mixture was stirred vigorously for 15 minutes. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to afford the product as a brown solid. Yield: 9.95 g, 52.0 mmol, 87%. LCMS m/z 192.3 [M+H]+.

Step 4. Synthesis of N-[4-(2-fluorophenyl)-2-methyl-1H-imidazol-1-yl]imidoformamide (C4).

Compound C3 (9.95 g, 52.0 mmol) and formamidine acetate (previously azeotroped with toluene, 13.5 g, 130 mmol) were combined in 2-butanol (160 mL) and heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled and concentrated in vacuo. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate solution, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was suspended in a mixture of heptane and ethyl

acetate; filtration provided the product as a pale brown powder. Yield: 8.20 g, 37.6 mmol, 72%. LCMS m/z 219.3 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6), presumed to be a mixture of rotamers and/or tautomers; characteristic peaks: δ 7.99-8.07 (m, 1.6H), 7.51 and 7.52 (2 s [1:1 ratio], 0.6H), 7.30 (dd, J=9.8, 9.8 Hz, 0.4H), 7.16-7.21 (m, 3.4H), 2.26 and 2.18 (2 s [1.6:1 ratio], 3H).

Step 5. Synthesis of 5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (C5).

Compound C4 (8.16 g, 37.4 mmol) in tetrahydrofuran (187 mL) was heated to 55 °C, treated with 1,1'-carbonyldi(1,2,4-triazole) (7.36 g, 44.8 mmol) and stirred at 55 °C for 5 hours. The reaction was then cooled and stirred for an additional 3 days at room temperature. Removal of solvent in vacuo gave a solid, which was stirred with water (200 mL) for 1 hour and filtered to afford a pale brown powder. This was stirred in heptane (~35 mL) and ethyl acetate (~35 mL) for 24 hours and filtered, providing the product as an off-white powder (5.08 g). The aqueous filtrate was extracted once with ethyl acetate; this organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from heptane / ethyl acetate to provide additional product as a white powder. Total yield: 5.33 g, 21.8 mmol, 58%. LCMS m/z 245.0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.62 (ddd, J=7.6, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.24 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (br dd, J=10, 8.5 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Step 6. Synthesis of 5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (C6).

1H-1,2,4-Triazole (15.1 g, 219 mmol) in acetonitrile (220 mL) was cooled to 0 °C and treated slowly with phosphorus oxychloride (5.99 mL, 65.4 mmol). After 10 minutes, triethylamine (36.5 mL, 262 mmol) was slowly added; the reaction was stirred for an additional 10 minutes at 0 °C, then slowly warmed to room temperature over 15 minutes. C5 (5.33 g, 21.8 mmol) was added to the reaction mixture and stirring was continued at room temperature for 2 hours. After concentration in vacuo, the residue was diluted with ethyl acetate (~250 mL) and poured into ice-cold stirring aqueous potassium phosphate solution (25%, 250 mL). After stirring for 10 minutes, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification via silica gel chromatography (small plug of silica gel

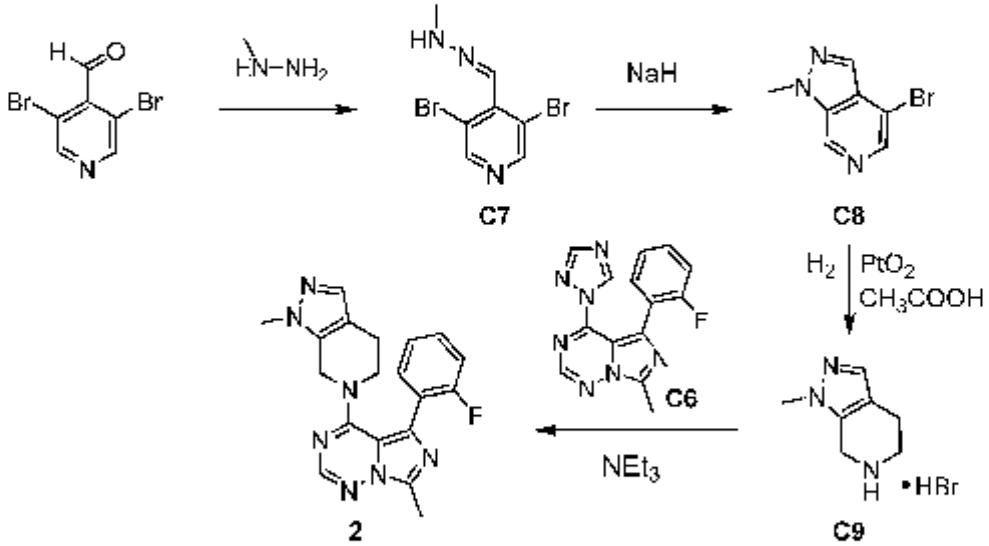
employed; Eluent: 2:1 heptane / ethyl acetate) provided the product as a bright yellow solid. Yield: 6.50 g, 21.8 mmol, 100%. LCMS m/z 296.0 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.26 (ddd, J=7.6, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=10.2, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

Step 7. Synthesis of 2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (1).

A mixture of C6 (6.40 g, 21.7 mmol), 2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (3.84 g, 21.9 mmol) and cesium carbonate (7.06 g, 21.7 mmol) was stirred in N,N-dimethylformamide (45 mL) for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was concentrated in vacuo, then stirred with water (45 mL) for 18 hours. Filtration provided the product as an off-white powder. Yield: 6.68 g, 16.6 mmol, 76%. This material was combined with product from two similar runs (total weight: 20.37 g) and triturated with a mixture of heptane (100 mL) and ethyl acetate (100 mL) for 3 days at room temperature. Filtration provided the product as an off-white powder (19.6 g). LCMS m/z 402.1 [M+H]+. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 7.97 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.63 (ddd, J=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.27 (ddd, J=7.6, 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (br ddd, J=9, 9, 1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.00-1.08 (m, 4H).

Example 2

5-(2-Fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (2)



Step 1. Synthesis *of 3,5-dibromo-4-[(2-methylhydrazinylidene)methyl]pyridine (**C7**).*

Methylhydrazine (1.06 mL, 19.3 mmol) was added to a solution of 3,5-dibromopyridine-4-carbaldehyde (3.4 g, 13 mmol) in 2-propanol (20 mL). After 3 hours at room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in ethyl acetate, and washed with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the product as a solid. Yield: 3.20 g, 10.9 mmol, 84%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 3H).

*Step 2. Synthesis of 4-bromo-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine (**C8**).*

Sodium hydride (60% in mineral oil, 0.524 g, 13.1 mmol) was added to a solution of **C7** (3.20 g, 10.9 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL). and the reaction mixture was heated at reflux for 1.5 hours, then allowed to sit at room temperature for 90 hours. Additional sodium hydride (1 equivalent) was added, and the reaction mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with water, diluted with saturated aqueous sodium chloride solution, and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a solid. Yield: 1.51 g, 7.12 mmol, 65%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.19 (s, 3H).

*Step 3. Synthesis of 1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine, hydrobromide salt (**C9**).*

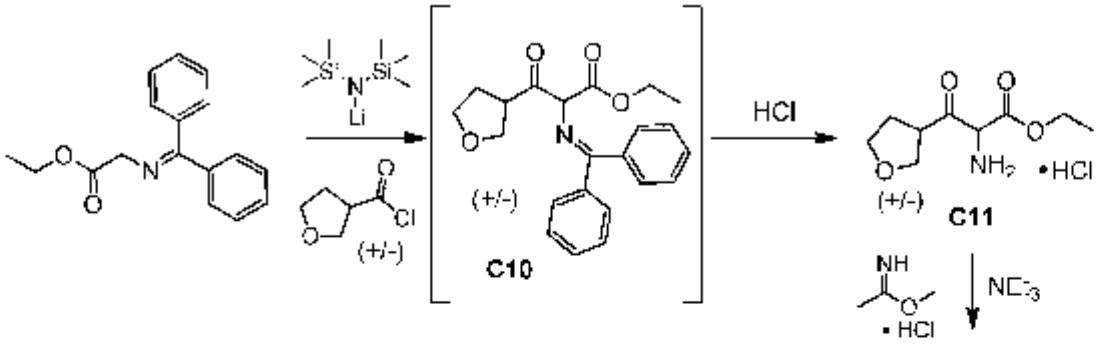
Acetic acid (5 mL) was added to a solution of **C8** (226 mg, 1.07 mmol) in ethanol (30 mL), and the mixture was hydrogenated (30 psi hydrogen) over platinum(IV) oxide monohydrate (78.4 mg, 0.320 mmol) for 18 hours. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the product as a gum. Nuclear Overhauser Effect (NOE) studies supported the indicated regiochemistry of the methyl group. By ^{1}H NMR, this material contained residual acetic acid. Corrected yield: 146 mg, 0.67 mmol, 63%. LCMS *m/z* 138.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 2H).

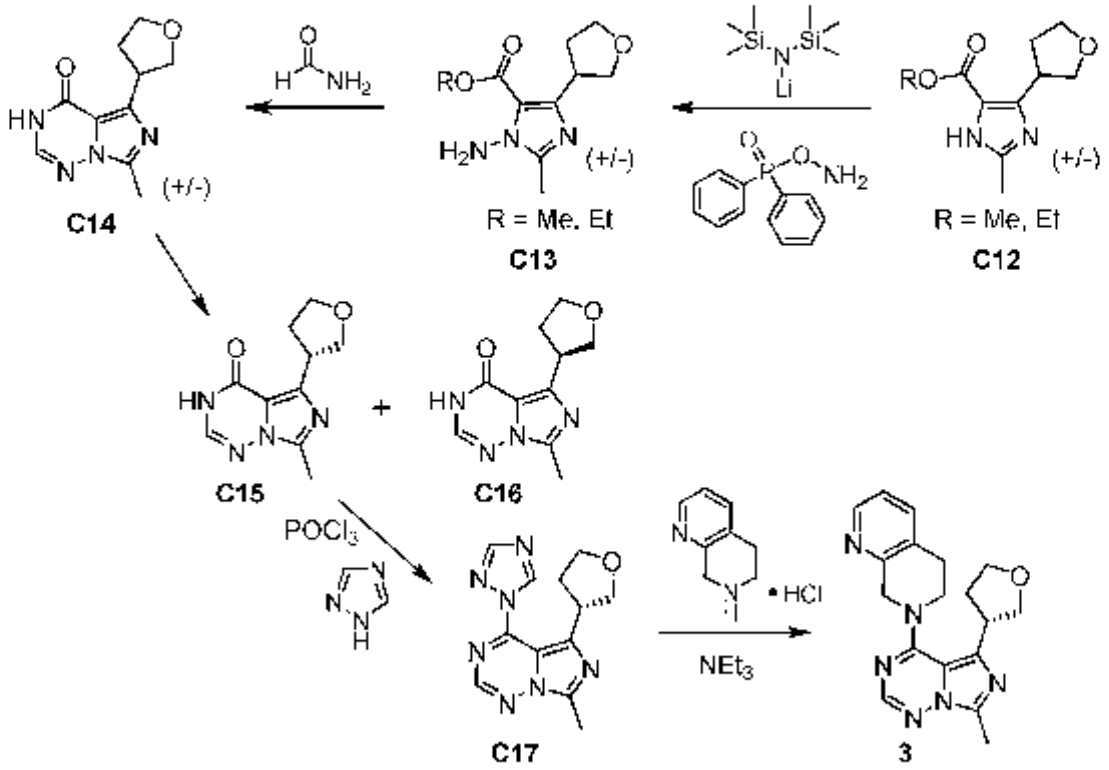
*Step 4. Synthesis of 5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**2**).*

Triethylamine (0.510 mL, 3.66 mmol) and **C9** (0.333 g, 1.58 mmol) were added to a solution of **C6** (0.360 g, 1.22 mmol) in dichloromethane (10 mL), and the reaction mixture was heated at 40 °C for 18 hours. The mixture was then washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification was effected first via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane), then by reversed phase HPLC (Column: Phenomenex Gemini C18, 5 µm; Mobile phase A: 0.1% ammonium hydroxide in water; Mobile phase B: 0.1% ammonium hydroxide in methanol; Gradient: 5% to 100% B). The product was obtained as a solid. Yield: 202 mg, 0.556 mmol, 46%. LCMS *m/z* 364.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dddd, *J*=8.3, 7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (br ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 4.45 (br s, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H).

Example 3

*7-[7-Methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine (**3**)*





*Step 1. Synthesis of ethyl 2-amino-3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-yl)propanoate, hydrochloride salt (**C11**).*

Lithium bis(trimethysilyl)amide (1 M solution in tetrahydrofuran, 288 mL, 0.288 mol) was added drop-wise to a solution of ethyl (2*E*)-[(diphenylmethyl)imino]ethanoate (70 g, 0.26 mol) in tetrahydrofuran (1 L) at −70 °C. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, and the resulting suspension was transferred via cannula into a solution of tetrahydrofuran-3-carbonyl chloride (35.7 g, 0.26 mol) in tetrahydrofuran (200 mL) at −70 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, at which time aqueous hydrochloric acid (2 M, 260 mL) was added. After the reaction mixture had stirred for 15 minutes, the tetrahydrofuran was removed *in vacuo*, and the aqueous residue was washed with ethyl acetate (4 x 200 mL). The aqueous layer was freeze-dried, affording the product as a light yellow solid. Yield: 40 g, 0.20 mol, 77%.

*Step 2. Synthesis of methyl and ethyl 2-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-imidazole-5-carboxylates (**C12**).*

To a solution of methyl ethanimidoate, hydrochloride salt (216 g, 1.97 mol) in methanol (1.5 L) at room temperature was added triethylamine (289 mL, 2.07 mol). A suspension of **C11** (200 g, 0.84 mol) in methanol (2 L) was added portion-wise, at a rate that maintained the reaction temperature below 30 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated *in vacuo* to provide a light

yellow solid, which was washed with ethyl acetate. The solid was dissolved in water (1 L) and extracted with ethyl acetate (4 x 500 mL); these extracts were combined with the ethyl acetate washes and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Eluent: 1:2 ethyl acetate / petroleum ether) afforded the product as a light yellow liquid. By ^{1}H NMR analysis, this material was a mixture of the ethyl and methyl esters. Yield: 48 g, ~0.22 mol, ~26%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.34 (q, *J*=7.0 Hz, <2H), 3.97-4.20 (m, 3H), 3.87 (s, <3H), 3.78-3.97 (m, 2H), 2.43 and 2.43 (2 s, 3H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.13-2.26 (m, 1H), 1.37 (t, *J*=7.0 Hz, <3H).

*Step 3. Synthesis of ethyl and methyl 1-amino-2-methyl-4-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-imidazole-5-carboxylates (**C13**).*

To a stirred −20 °C solution of **C12** (from the previous step, 48 g, ~0.22 mol) in *N,N*-dimethylformamide (500 mL) was added lithium bis(trimethysilyl)amide (1 M solution in tetrahydrofuran, 257 mL, 0.257 mol). After 15 minutes, a suspension of (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide (prepared as described by E. W. Colvin et al., *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3835-3836; 60 g, 0.26 mol; *Caution: (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide is a highly energetic substance that has shown the ability to explosively decompose under ambient conditions. Its use should be carefully monitored!*) in *N,N*-dimethylformamide (500 mL) was added portion-wise, and the reaction mixture was stirred for 1 hour while the temperature was maintained below 0 °C. Water (1.5 L) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 x 500 mL). The combined extracts were concentrated *in vacuo* to afford the product as a light yellow liquid. By ^{1}H NMR analysis, this material was a mixture of the ethyl and methyl esters. Yield: 40 g, ~0.17 mol, ~80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.21-5.28 (br m, 2H), 4.31-4.39 (m, <2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.88 (s, <3H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, <3H).

*Step 4. Synthesis of 7-methyl-5-(tetrahydrofuran-3-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C14**).*

A solution of **C13** (77 g, ~0.33 mol) in formamide (600 mL) was heated at 170-180 °C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled to room temperature and excess formamide was removed under reduced pressure at 110-120 °C. The residue was cooled to room temperature and recrystallized from methanol to provide the product as an off-white solid. Yield: 18.62 g, 84.55 mmol, ~26%. LCMS *m/z* 221.0

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 3.99 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.66 (dd, *J*=7.7, 7.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H).

*Step 5. Isolation of 7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C15**).*

Racemic **C14** (13.5 g, 61.3 mmol) was subjected to supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluent: 88:12 carbon dioxide / methanol containing 0.2% isopropylamine). The second-eluting enantiomer was compound **C15**, obtained as a solid; the indicated absolute stereochemistry was assigned on the basis of an X-ray crystal structure obtained on compound **3** (*vide infra*). Yield: 6.5 g, 29.5 mmol, 48%. Retention time 10.48 minutes (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 4.6 x 250 mm, 5 µm; Eluent: 88:12 carbon dioxide / methanol containing 0.2% isopropylamine; Flow rate: 2.5 mL/minute).

Also isolated was the first-eluting enantiomer, 7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (**C16**); this was obtained as a solid. Yield: 6.5 g, 29.5 mmol, 48%. Retention time 7.86 minutes (analytical HPLC conditions identical to those used for **C15** above).

*Step 6. Synthesis of 7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**C17**).*

A solution of **C15** (5.00 g, 22.7 mmol) in pyridine (70 mL) was cooled to 0 °C and treated with phosphorus oxychloride (6.24 mL, 68.1 mmol). After 15 minutes, 1*H*-1,2,4-triazole (7.84 g, 114 mmol) was added; the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature over 18 hours. After removal of volatiles under reduced pressure, the residue was mixed with dichloromethane, vigorously stirred, and filtered through a thin layer of silica gel. The filtrate was concentrated *in vacuo*, mixed with dichloromethane, and filtered once more. The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure and purified via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 10% methanol in ethyl acetate), affording the product as a yellow solid. Yield: 4.86 g, 17.9 mmol, 79%. LCMS *m/z* 272.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.20 (dd, *J*=8.0, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, *J*=8.1, 7.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H).

*Step 7. Synthesis of 7-{7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine (**3**).*

A solution of **C17** (150 mg, 0.553 mmol), 5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine, dihydrochloride salt (126 mg, 0.608 mmol), and triethylamine (0.308 mL, 2.21 mmol) in dichloromethane (5 mL) was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was diluted with additional dichloromethane and washed sequentially with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, water and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 5% to 10% methanol in ethyl acetate) provided the product as a yellow solid. Yield: 181 mg, 0.538 mmol, 97%. LCMS *m/z* 337.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.45 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.95 (br s, 2H), 4.21 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 3.72-3.81 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H).

Recrystallization of **3** from ethyl acetate / dichloromethane afforded a crystal for X-ray structural analysis, which established the absolute stereochemistry.

Single Crystal X-Ray Analysis

Data collection was performed on a Bruker APEX diffractometer at room temperature. Data collection consisted of 3 omega scans at low angle and three at high angle, each with 0.5 step. In addition, 2 phi scans were collected to improve the quality of the absorption correction.

The structure was solved by direct methods using SHELX software suite in the space group P2(1). The structure was subsequently refined by the full-matrix least squares method. All non-hydrogen atoms were found and refined using anisotropic displacement parameters.

All hydrogen atoms were placed in calculated positions and were allowed to ride on their carrier atoms. The final refinement included isotropic displacement parameters for all hydrogen atoms.

Analysis of the absolute structure using likelihood methods (Hooft 2008) was performed using PLATON (Spek 2010). The results indicate that the absolute structure has been correctly assigned. The method calculates that the probability that the structure is correct is 100.0%. The Hooft parameter is reported as 0.04 with an esd of 0.13 within range for absolute configuration with the assumption of an enantiopure

sample.

The final R-index was 3.8%. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density.

Pertinent crystal, data collection and refinement are summarized in Table 1. Atomic coordinates, bond lengths, bond angles, torsion angles and displacement parameters are listed in Tables 2 – 5.

Software and References

SHELXTL, Version 5.1. Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006,** *39*, 453-457.

R. W. Hooft et al., *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 867-881.

Table 1. Crystal data and structure refinement for **3**.

	Empirical formula	$C_{18}H_{20}N_6O$
	Formula weight	336.40
	Temperature	296(2) K
	Wavelength	1.54178 Å
	Crystal system	Monoclinic
	Space group	P2(1)
	Unit cell dimensions	a = 13.2475(12) Å α= 90°
		b = 9.0155(9) Å β = 101.312(4)°
		c = 14.0721(13) Å γ = 90°
	Volume	1648.0(3) $Å^3$
	Z	4
	Density (calculated)	1.356 Mg/m^3
	Absorption coefficient	0.722 mm^{-1}
	F(000)	712
	Crystal size	0.17 x 0.22 x 0.43 mm^3
	Theta range for data collection	3.20 to 67.42°
	Index ranges	-14<=h<=15, -10<=k<=10, -15<=l<=16
	Reflections collected	10353
	Independent reflections	4962 [R(int) = 0.0220]
	Completeness to theta = 67.42°	96.3%
	Absorption correction	Empirical
	Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
	Data / restraints / parameters	4962 / 1 / 464
	Goodness-of-fit on F^2	1.033
	Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0351, wR2 = 0.0948
	R indices (all data)	R1 = 0.0372, wR2 = 0.0971
	Absolute structure parameter	0.0(3)
	Extinction coefficient	0.0009(2)
	Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.162 e.$Å^{-3}$

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3) for **3**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5261(2)	353(2)	3667(1)	41(1)
C(2)	5729(2)	-451(3)	4472(2)	49(1)
C(3)	6618(2)	-1231(3)	4444(2)	55(1)
C(4)	7015(2)	-1188(3)	3622(2)	54(1)
C(5)	5717(1)	307(2)	2860(1)	37(1)
C(6)	5262(2)	1085(3)	1924(1)	42(1)
C(7)	4112(2)	2338(3)	2808(2)	51(1)
C(8)	4296(2)	1258(3)	3656(2)	52(1)
C(9)	3387(2)	871(2)	1385(1)	40(1)
C(10)	1740(2)	8(3)	1279(2)	60(1)
C(11)	3412(1)	164(2)	472(1)	38(1)
C(12)	4005(2)	42(2)	-240(1)	37(1)
C(13)	2665(2)	-1378(3)	-703(2)	45(1)
C(14)	1912(2)	-2431(3)	-1250(2)	63(1)
C(15)	4971(2)	822(2)	-377(1)	39(1)
C(16)	5921(2)	-174(3)	-267(2)	51(1)
C(17)	6014(2)	1327(3)	-1550(2)	64(1)
C(18)	4921(2)	1427(3)	-1408(2)	57(1)
C(19)	-52(2)	6472(2)	1442(1)	41(1)
C(20)	-567(2)	7245(3)	633(2)	52(1)
C(21)	-1525(2)	7826(3)	635(2)	56(1)
C(22)	-1953(2)	7629(3)	1445(2)	53(1)
C(23)	-539(1)	6366(2)	2225(1)	37(1)
C(24)	-42(2)	5641(2)	3168(1)	42(1)
C(25)	1232(2)	4664(3)	2299(2)	49(1)
C(26)	986(2)	5771(3)	1477(2)	55(1)
C(27)	1803(1)	6096(2)	3768(1)	39(1)
C(28)	3399(2)	7187(3)	3958(2)	59(1)
C(29)	1699(1)	6735(2)	4685(1)	36(1)
C(30)	1075(1)	6725(2)	5373(1)	36(1)

C(31)	2301(2)	8307(2)	5895(1)	41(1)
C(32)	2979(2)	9417(3)	6486(2)	55(1)
C(33)	179(2)	5781(2)	5496(1)	38(1)
C(34)	306(2)	5080(3)	6506(2)	56(1)
C(35)	-1325(2)	5949(4)	6207(2)	70(1)
C(36)	-845(2)	6623(3)	5436(2)	51(1)
N(1)	6587(1)	-439(2)	2825(1)	47(1)
N(2)	4210(1)	1592(2)	1906(1)	43(1)
N(3)	2530(1)	846(3)	1743(1)	54(1)
N(4)	1681(1)	-853(2)	525(1)	54(1)
N(5)	2551(1)	-734(2)	132(1)	42(1)
N(6)	3541(1)	-927(2)	-937(1)	44(1)
N(7)	-1473(1)	6920(2)	2235(1)	46(1)
N(8)	1045(1)	5317(2)	3205(1)	41(1)
N(9)	2681(1)	6254(3)	3460(1)	53(1)
N(10)	3371(1)	8000(2)	4710(1)	52(1)
N(11)	2491(1)	7740(2)	5068(1)	41(1)
N(12)	1454(1)	7716(2)	6095(1)	41(1)
O(1)	6584(1)	486(3)	-798(2)	86(1)
O(2A)	-724(3)	4702(4)	6600(2)	69(1)
O(2B)	-388(4)	5834(8)	7009(3)	72(2)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for **3**.

C(1)-C(2)	1.384(3)
C(1)-C(5)	1.388(3)
C(1)-C(8)	1.515(3)
C(2)-C(3)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.361(3)
C(4)-N(1)	1.337(3)

	C(5)-N(1)	1.343(3)
	C(5)-C(6)	1.510(3)
	C(6)-N(2)	1.462(3)
	C(7)-N(2)	1.464(3)
	C(7)-C(8)	1.522(3)
	C(9)-N(3)	1.330(3)
	C(9)-N(2)	1.354(3)
	C(9)-C(11)	1.441(3)
	C(10)-N(4)	1.304(3)
	C(10)-N(3)	1.350(3)
	C(11)-C(12)	1.393(3)
	C(11)-N(5)	1.404(3)
	C(12)-N(6)	1.366(3)
	C(12)-C(15)	1.505(3)
	C(13)-N(6)	1.331(3)
	C(13)-N(5)	1.346(3)
	C(13)-C(14)	1.478(3)
	C(15)-C(16)	1.529(3)
	C(15)-C(18)	1.539(3)
	C(16)-O(1)	1.393(3)
	C(17)-O(1)	1.396(3)
	C(17)-C(18)	1.503(3)
	C(19)-C(23)	1.386(3)
	C(19)-C(20)	1.394(3)
	C(19)-C(26)	1.505(3)
	C(20)-C(21)	1.373(3)
	C(21)-C(22)	1.381(3)
	C(22)-N(7)	1.331(3)
	C(23)-N(7)	1.336(3)
	C(23)-C(24)	1.509(3)
	C(24)-N(8)	1.460(2)
	C(25)-N(8)	1.468(3)
	C(25)-C(26)	1.514(3)
	C(27)-N(9)	1.327(2)

	C(27)-N(8)	1.348(3)
	C(27)-C(29)	1.444(3)
	C(28)-N(10)	1.294(3)
	C(28)-N(9)	1.357(3)
	C(29)-C(30)	1.391(3)
	C(29)-N(11)	1.410(2)
	C(30)-N(12)	1.372(2)
	C(30)-C(33)	1.498(3)
	C(31)-N(12)	1.322(3)
	C(31)-N(11)	1.339(3)
	C(31)-C(32)	1.486(3)
	C(33)-C(34)	1.534(3)
	C(33)-C(36)	1.543(3)
	C(34)-O(2B)	1.437(5)
	C(34)-O(2A)	1.438(4)
	C(35)-O(2A)	1.424(5)
	C(35)-C(36)	1.491(3)
	C(35)-O(2B)	1.508(5)
	N(4)-N(5)	1.377(2)
	N(10)-N(11)	1.378(2)
	C(2)-C(1)-C(5)	117.20(19)
	C(2)-C(1)-C(8)	122.17(19)
	C(5)-C(1)-C(8)	120.63(18)
	C(3)-C(2)-C(1)	119.4(2)
	C(4)-C(3)-C(2)	119.0(2)
	N(1)-C(4)-C(3)	123.8(2)
	N(1)-C(5)-C(1)	123.98(18)
	N(1)-C(5)-C(6)	113.55(17)
	C(1)-C(5)-C(6)	122.46(17)
	N(2)-C(6)-C(5)	112.12(16)
	N(2)-C(7)-C(8)	110.98(18)
	C(1)-C(8)-C(7)	110.95(18)
	N(3)-C(9)-N(2)	117.37(19)
	N(3)-C(9)-C(11)	120.04(19)

N(2)-C(9)-C(11)	122.59(18)	
N(4)-C(10)-N(3)	130.0(2)	
C(12)-C(11)-N(5)	104.17(17)	
C(12)-C(11)-C(9)	142.27(19)	
N(5)-C(11)-C(9)	113.56(17)	
N(6)-C(12)-C(11)	109.21(17)	
N(6)-C(12)-C(15)	118.72(17)	
C(11)-C(12)-C(15)	131.96(18)	
N(6)-C(13)-N(5)	109.69(18)	
N(6)-C(13)-C(14)	126.8(2)	
N(5)-C(13)-C(14)	123.5(2)	
C(12)-C(15)-C(16)	114.60(18)	
C(12)-C(15)-C(18)	113.99(16)	
C(16)-C(15)-C(18)	100.71(17)	
O(1)-C(16)-C(15)	106.7(2)	
O(1)-C(17)-C(18)	108.87(19)	
C(17)-C(18)-C(15)	103.91(19)	
C(23)-C(19)-C(20)	116.99(19)	
C(23)-C(19)-C(26)	120.70(18)	
C(20)-C(19)-C(26)	122.31(19)	
C(21)-C(20)-C(19)	119.6(2)	
C(20)-C(21)-C(22)	118.8(2)	
N(7)-C(22)-C(21)	123.0(2)	
N(7)-C(23)-C(19)	123.97(18)	
N(7)-C(23)-C(24)	113.55(17)	
C(19)-C(23)-C(24)	122.47(18)	
N(8)-C(24)-C(23)	112.09(16)	
N(8)-C(25)-C(26)	110.56(18)	
C(19)-C(26)-C(25)	111.09(18)	
N(9)-C(27)-N(8)	117.60(18)	
N(9)-C(27)-C(29)	119.50(18)	
N(8)-C(27)-C(29)	122.90(18)	
N(10)-C(28)-N(9)	130.1(2)	
C(30)-C(29)-N(11)	103.72(16)	

C(30)-C(29)-C(27)	142.48(19)	
N(11)-C(29)-C(27)	113.80(17)	
N(12)-C(30)-C(29)	109.31(17)	
N(12)-C(30)-C(33)	117.86(17)	
C(29)-C(30)-C(33)	132.57(18)	
N(12)-C(31)-N(11)	110.11(18)	
N(12)-C(31)-C(32)	126.65(19)	
N(11)-C(31)-C(32)	123.2(2)	
C(30)-C(33)-C(34)	113.28(16)	
C(30)-C(33)-C(36)	114.98(17)	
C(34)-C(33)-C(36)	100.93(17)	
O(2B)-C(34)-O(2A)	49.9(3)	
O(2B)-C(34)-C(33)	107.3(3)	
O(2A)-C(34)-C(33)	104.4(2)	
O(2A)-C(35)-C(36)	108.6(2)	
O(2A)-C(35)-O(2B)	48.7(3)	
C(36)-C(35)-O(2B)	99.7(2)	
C(35)-C(36)-C(33)	104.7(2)	
C(4)-N(1)-C(5)	116.62(19)	
C(9)-N(2)-C(6)	121.49(17)	
C(9)-N(2)-C(7)	119.42(18)	
C(6)-N(2)-C(7)	112.00(16)	
C(9)-N(3)-C(10)	117.75(19)	
C(10)-N(4)-N(5)	111.04(19)	
C(13)-N(5)-N(4)	124.30(18)	
C(13)-N(5)-C(11)	108.87(17)	
N(4)-N(5)-C(11)	126.60(18)	
C(13)-N(6)-C(12)	107.99(17)	
C(22)-N(7)-C(23)	117.62(18)	
C(27)-N(8)-C(24)	122.15(17)	
C(27)-N(8)-C(25)	119.13(18)	
C(24)-N(8)-C(25)	112.45(15)	
C(27)-N(9)-C(28)	117.94(19)	
C(28)-N(10)-N(11)	111.33(18)	

C(31)-N(11)-N(10)	124.67(17)
C(31)-N(11)-C(29)	108.94(17)
N(10)-N(11)-C(29)	126.11(17)
C(31)-N(12)-C(30)	107.85(17)
C(16)-O(1)-C(17)	109.56(19)
C(35)-O(2A)-C(34)	104.2(2)
C(34)-O(2B)-C(35)	100.1(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3) for **3**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + ... + 2 h k a^* b^* U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	47(1)	41(1)	-6(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	60(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-4(1)
C(3)	46(1)	63(2)	55(1)	16(1)	7(1)	2(1)
C(4)	42(1)	59(1)	61(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(5)	36(1)	39(1)	37(1)	-5(1)	11(1)	-4(1)
C(6)	40(1)	49(1)	39(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(7)	53(1)	48(1)	54(1)	-11(1)	14(1)	10(1)
C(8)	53(1)	63(1)	44(1)	-7(1)	19(1)	10(1)
C(9)	41(1)	43(1)	40(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(10)	43(1)	82(2)	61(1)	-1(1)	26(1)	-5(1)
C(11)	34(1)	41(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	39(1)	36(1)	5(1)	9(1)	4(1)
C(13)	46(1)	47(1)	42(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	57(2)	72(2)	60(1)	-6(1)	6(1)	-15(1)
C(15)	41(1)	41(1)	36(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	43(1)	53(1)	62(1)	2(1)	21(1)	2(1)
C(17)	78(2)	65(2)	60(1)	-2(1)	38(1)	-15(1)
C(18)	59(1)	73(2)	41(1)	12(1)	14(1)	-9(1)

C(19)	41(1)	44(1)	39(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(20)	52(1)	66(2)	39(1)	6(1)	13(1)	-1(1)
C(21)	50(1)	69(2)	47(1)	10(1)	5(1)	3(1)
C(22)	40(1)	66(1)	53(1)	3(1)	8(1)	8(1)
C(23)	36(1)	37(1)	37(1)	-5(1)	9(1)	-3(1)
C(24)	39(1)	48(1)	41(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(25)	50(1)	50(1)	49(1)	-9(1)	11(1)	14(1)
C(26)	54(1)	73(2)	41(1)	-4(1)	20(1)	13(1)
C(27)	37(1)	43(1)	38(1)	3(1)	11(1)	5(1)
C(28)	41(1)	81(2)	60(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
C(29)	35(1)	38(1)	37(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(30)	36(1)	36(1)	36(1)	4(1)	9(1)	6(1)
C(31)	39(1)	45(1)	39(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(32)	50(1)	60(2)	53(1)	-9(1)	7(1)	-9(1)
C(33)	41(1)	39(1)	38(1)	1(1)	14(1)	0(1)
C(34)	60(1)	61(2)	50(1)	15(1)	20(1)	1(1)
C(35)	60(2)	82(2)	77(2)	-1(2)	38(1)	3(1)
C(36)	41(1)	52(1)	62(1)	6(1)	17(1)	-1(1)
N(1)	39(1)	56(1)	47(1)	-2(1)	12(1)	5(1)
N(2)	43(1)	43(1)	43(1)	-1(1)	12(1)	5(1)
N(3)	44(1)	70(1)	53(1)	-6(1)	21(1)	-1(1)
N(4)	42(1)	70(1)	55(1)	2(1)	20(1)	-9(1)
N(5)	35(1)	49(1)	44(1)	5(1)	11(1)	-2(1)
N(6)	41(1)	49(1)	41(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
N(7)	34(1)	61(1)	44(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
N(8)	41(1)	42(1)	39(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
N(9)	42(1)	74(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-7(1)
N(10)	40(1)	69(1)	51(1)	-1(1)	17(1)	-10(1)
N(11)	37(1)	46(1)	41(1)	2(1)	10(1)	-2(1)
N(12)	40(1)	44(1)	39(1)	-3(1)	10(1)	3(1)
O(1)	53(1)	127(2)	88(1)	28(1)	38(1)	11(1)
O(2A)	77(2)	70(2)	67(2)	16(2)	36(2)	-12(2)
O(2B)	62(3)	115(5)	44(2)	9(3)	24(2)	3(3)

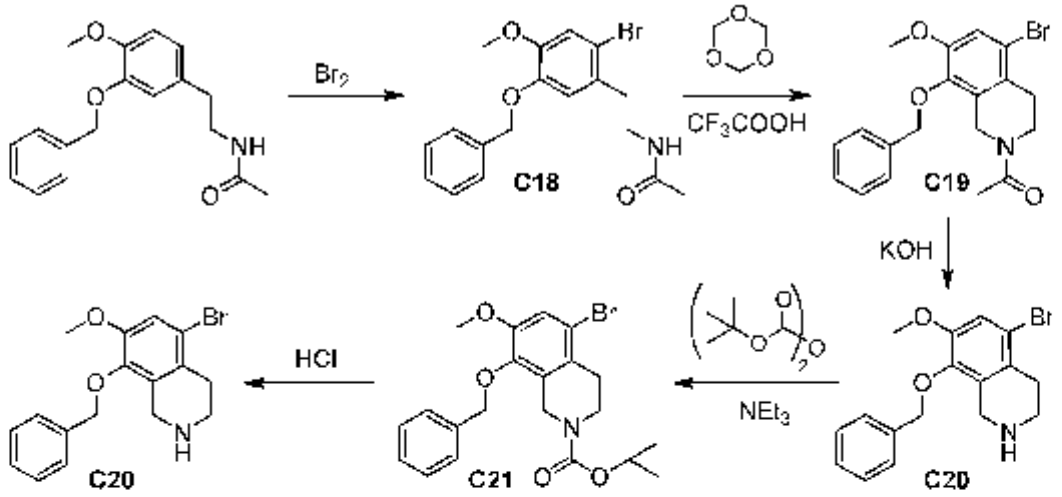
Table 5. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters ($Å^2$ x 10^3) for **3**.

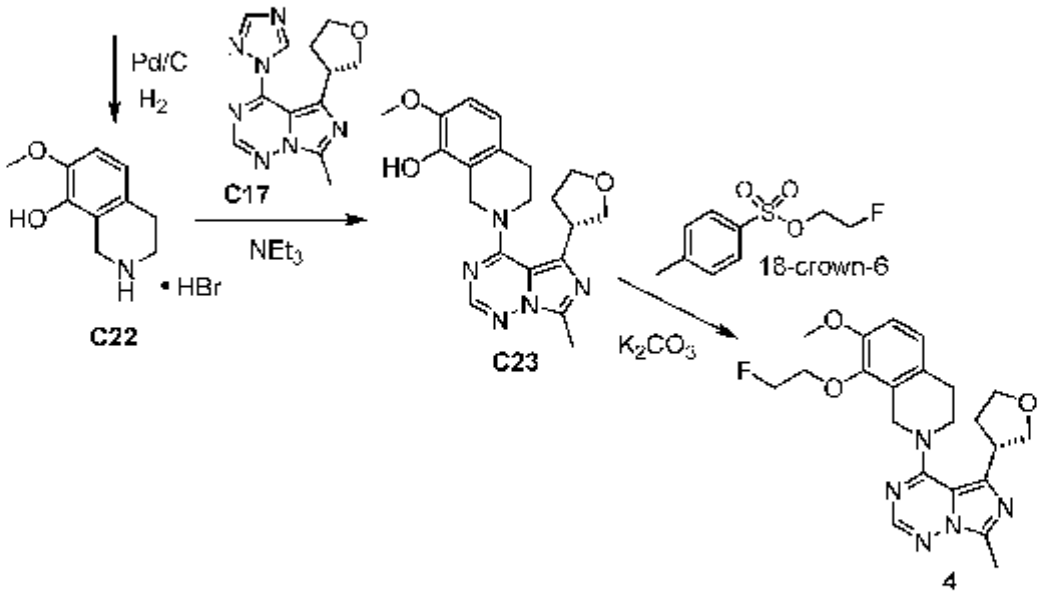
	x	y	z	U(eq)
H(2)	5447	-464	5027	59
H(3)	6942	-1778	4978	66
H(4)	7619	-1710	3615	65
H(6A)	5688	1931	1840	50
H(6B)	5262	412	1386	50
H(7A)	3428	2761	2738	61
H(7B)	4608	3141	2936	61
H(8A)	4362	1806	4258	63
H(8B)	3709	598	3606	63
H(10)	1146	51	1538	72
H(14A)	2089	-2632	-1867	95
H(14B)	1235	-2006	-1347	95
H(14C)	1924	-3338	-890	95
H(15)	5114	1643	87	46
H(16A)	6252	-254	410	61
H(16B)	5729	-1160	-513	61
H(17A)	6033	863	-2168	77
H(17B)	6307	2313	-1550	77
H(18A)	4467	829	-1882	68
H(18B)	4681	2446	-1458	68
H(20)	-264	7367	96	62
H(21)	-1878	8344	100	67
H(22)	-2607	8009	1438	64
H(24A)	-106	6291	3701	50
H(24B)	-401	4725	3246	50
H(25A)	806	3788	2142	59
H(25B)	1947	4364	2381	59
H(26A)	1510	6537	1563	65

H(26B)	993	5273	867	65
H(28)	4005	7253	3721	70
H(32A)	2570	10063	6800	82
H(32B)	3327	9991	6074	82
H(32C)	3477	8916	6966	82
H(33)	83	4993	5007	46
H(34A)	737	4202	6553	67
H(34B)	612	5779	7004	67
H(35A)	-1350	6671	6713	84
H(35B)	-2023	5638	5937	84
H(36A)	-723	7674	5554	61
H(36B)	-1285	6496	4803	61

Example 4

*8-(2-Fluoroethoxy)-7-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5.1-f][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**4**)*





Step 1. Synthesis of N-*{2-[5-(benzyloxy)-2-bromo-4-methoxyphenyl]ethyl}acetamide (**C18**).*

A solution of bromine (16 mL, 0.31 mol) in chloroform (100 mL) was added dropwise to a solution of *N*-{2-[3-(benzyloxy)-4-methoxyphenyl]ethyl}acetamide (see M. P. Leese et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 5-9) (80 g, 0.27 mol) in chloroform (1 L) at 10-15 °C. The reaction mixture was stirred at 12 °C for 10 minutes, then washed sequentially with cooled saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 x 500 mL) and saturated aqueous sodium chloride solution (400 mL), dried, and concentrated *in vacuo*. Crystallization of the residue from ethyl acetate afforded the product as a yellow solid. Yield: 90 g, 0.24 mol, 88%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.37 (br dd, *J*=7.5, 7.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 2.89 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

*Step 2. Synthesis of 1-[8-(benzyloxy)-5-bromo-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]ethanone (**C19**).*

This reaction was carried out 32 times. A mixture of **C18** (2.0 g, 5.3 mmol) and 1,3,5-trioxane (2.38 g, 26.4 mmol) in chloroform (20 mL) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL), and the reaction mixture was heated at 50 °C for 50 minutes. The reaction mixture was poured into cooled saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (400 mL), dried, and concentrated *in vacuo*; purification via silica gel chromatography (Gradient: 20% to 33% ethyl acetate in petroleum ether) provided the product as a yellow solid.

From ^{1}H NMR analysis, this compound was assumed to exist as a mixture of two rotamers. Yield of combined batches: 28 g, 72 mmol, 42%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.42 and 7.44-7.49 (m, 5H), 7.07 and 7.11 (2 s, total 1H), 5.04 and 5.08 (2 s, total 2H), 4.30 and 4.66 (2 s, total 2H), 3.88 and 3.92 (2 s, total 3H), 3.57-3.63 and 3.67-3.73 (2 m, total 2H), 2.69-2.75 and 2.79-2.84 (2 m, total 2H), 1.95 and 2.17 (2 s, total 3H).

*Step 3. Synthesis of 8-(benzyloxy)-5-bromo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**C20**).*

To a solution of **C19** (23 g, 59 mmol) in ethanol (100 mL) was added aqueous potassium hydroxide solution (4 M, 90 mL), and the reaction mixture was stirred at 100-110 °C for 16 hours. The mixture was concentrated to remove ethanol, and the aqueous residue was extracted with dichloromethane (2 x 300 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (300 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give the product as a yellow solid. Yield: 17.3 g, 49.7 mmol, 84%. Further purification was carried out via introduction of a *tert*-butoxycarbonyl group to facilitate chromatography (see following two steps).

Step 4. Synthesis of tert*-butyl 8-(benzyloxy)-5-bromo-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline-2(1**H**)-carboxylate (**C21**).*

To a solution of **C20** (15 g, 43 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (23 g, 105 mmol) in dichloromethane (150 mL) was added triethylamine (19 mL, 140 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 5% to 10% ethyl acetate in petroleum ether) to afford the product (25 g) as a colorless solid. This material was used directly in the following step.

*Step 5. Synthesis of 8-(benzyloxy)-5-bromo-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**C20**).*

To a solution of **C21** (from the previous step, 25 g, ≤43 mmol) in methanol (200 mL) was added a solution of hydrogen chloride in methanol (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then adjusted to pH 8-9 with 2 N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 500 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (3 x 300 mL), dried over sodium sulfate, and concentrated *in*

vacuo, providing the product as a white solid. Yield: 10.3 g, 29.6 mmol, 69% over 2 steps. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.46 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H).

*Step 6. Synthesis of 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol, hydrobromide salt (**C22**).*

To a solution of **C20** (9.3 g, 27 mmol) in methanol (300 mL) was added 10% palladium on carbon (2 g), and the reaction mixture was hydrogenated at 50 psi for 24 hours at 40 °C. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the product as a white solid. Yield: 7.0 g, 27 mmol, 100%. LCMS *m/z* 180.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.91 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H).

*Step 7. Synthesis of 7-methoxy-2-[7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-ol (**C23**).*

A solution of **C17** (2.00 g, 7.37 mmol), **C22** (1.75 g, 8.12 mmol) and triethylamine (3.08 mL, 22.1 mmol) in dichloromethane (20 mL) was heated at 40 °C for 18 hours, then diluted with additional dichloromethane and washed sequentially with water and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Trituration with cold ethanol afforded the product as a white solid. Yield: 2.44 g, 6.40 mmol, 87%. LCMS *m/z* 382.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 6.72 (AB quartet, J_{AB}=8.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=34.2 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.90 (AB quartet, J_{AB}=16.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=11.3 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.19 (ddd, *J*=8.4, 8.4, 5.1 Hz, 1H), 3.94-4.05 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.37-2.55 (m, 2H).

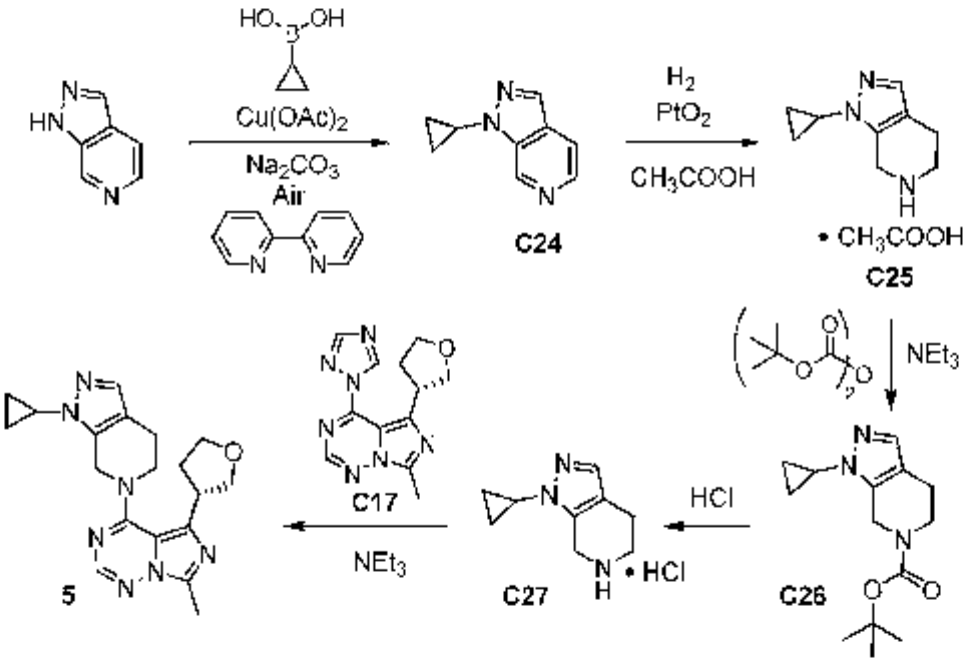
*Step 8. Synthesis of 8-(2-fluoroethoxy)-7-methoxy-2-[7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**4**).*

2-Fluoroethyl 4-methylbenzenesulfonate (126 mg, 0.577 mmol) and 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane (18-crown-6, 97%, 28.6 mg, 0.105 mmol) were added to a mixture of **C23** (200 mg, 0.524 mmol) and potassium carbonate (99%, 146 mg, 1.06 mmol) in acetonitrile (7 mL). The reaction mixture was heated at 50 °C for 2 hours, and then at 75 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, it was diluted with dichloromethane and washed sequentially with water and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via chromatography on silica

gel (Eluent: 5% methanol in ethyl acetate) afforded the product. This was combined with the material from an identical reaction run at twice the scale (400 mg of **C23**); trituration from cold ethanol afforded the product as a white solid. Yield: 553 mg, 1.29 mmol, 82%. LCMS *m/z* 428.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 6.85 (AB quartet, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.9 Hz, 2H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.55-4.76 (m, J_{HF}=47.7 Hz, 2H), 4.26-4.44 (m, J_{HF}=30 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H).

Example 5

*4-(1-Cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**5**)*



*Step 1. Synthesis of 1-cyclopropyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine (**C24**).*

Copper(II) acetate (3.02 g, 15.1 mmol), 2,2'-bipyridine (2.36 g, 15.1 mmol), and sodium carbonate (3.20 g, 30.2 mmol) were added to a solution of 1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine (1.80 g, 15.1 mmol) and cyclopropylboronic acid (2.60 g, 30.3 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL), and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 3 hours while open to the atmosphere. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (300 mL) and saturated aqueous ammonium chloride solution. The resulting aqueous layer was extracted with dichloromethane (2 x 100 mL), and the combined organic layers were dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 0% to 30% methanol in ethyl acetate) afforded the product as a yellow oil.

Yield: 1.20 g, 7.54 mmol, 50%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (dd, *J*=1, 1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J*=5.7, 1.3 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H).

*Step 2. Synthesis of 1-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine, acetate salt (**C25**).*

Platinum(IV) oxide (100 mg, 0.44 mmol) was added to a solution of **C24** (1.20 g, 7.54 mmol) in acetic acid (10 mL), and the mixture was hydrogenated on a Parr shaker for 3 hours at 40 psi. The mixture was then filtered through diatomaceous earth; after washing the filter pad with methanol, the combined filtrates were concentrated *in vacuo*, taken up in methanol and filtered once more through diatomaceous earth. The resulting filtrate was concentrated under reduced pressure and used directly in the following step. LCMS *m/z* 164.2 $[M+H]^+$.

Step 3. Synthesis of tert*-butyl 1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate (**C26**).*

Triethylamine (4.21 mL, 30.2 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.30 g, 15.1 mmol) were added to a solution of **C25** (from the previous step, ≤7.54 mmol) in dichloromethane (15 mL). The reaction mixture was stirred for 18 hours at room temperature, then diluted with dichloromethane and water; the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 µm; Eluent: 85:15 carbon dioxide / methanol) afforded the product as an oil. Yield: 910 mg, 3.44 mmol, 46% over 2 steps. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.03-1.08 (m, 4H).

*Step 4. Synthesis of 1-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridine, hydrochloride salt (**C27**).*

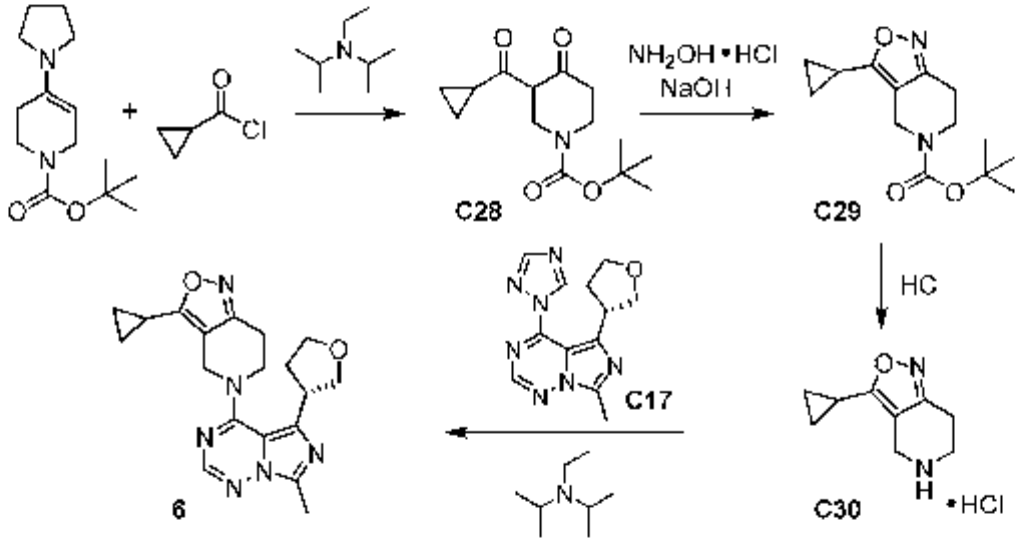
Compound **C26** (910 mg, 3.44 mmol) was dissolved in a mixture of ethyl acetate and methanol (1:1, 5 mL) and treated with concentrated hydrochloric acid (5 drops). After 3 hours, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford the product as a solid. Yield: 700 mg, quantitative. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 1.26-1.36 (m, 4H).

*Step 5. Synthesis of 4-(1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**5**).*

Triethylamine (387 µL, 2.78 mmol) and **C27** (345 mg, 1.72 mmol) were added to a solution of **C17** (466 mg, 1.72 mmol) in dichloromethane (10 mL). The reaction mixture was stirred at 40 °C for 18 hours, then diluted with dichloromethane (10 mL) and washed with water (20 mL). The organic layer was dried, filtered, and concentrated *in vacuo*; purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 30% methanol in ethyl acetate) afforded the product as a yellow foam. Yield: 625 mg, 1.71 mmol, 99%. LCMS *m/z* 366.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.86-4.96 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.40-3.46 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 4H).

Example 6

*4-(3-Cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-c]pyridin-5(4H)-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**6**)*



Step 1. Synthesis of tert-*butyl 3-(cyclopropylcarbonyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate (**C28**).*

N,N-Diisopropylethylamine (4.14 mL, 23.8 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl 4-pyrrolidin-1-yl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (5.00 g, 19.8 mmol) in 1,4-dioxane (10 mL). The reaction mixture was cooled in an ice bath and treated drop-wise with a solution of cyclopropanecarbonyl chloride (2.18 mL, 23.8 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL). The mixture was allowed to stir at room temperature for 16 hours; water (10 mL) was added, and the solution was heated at reflux for 30 minutes. After cooling, the reaction was diluted with additional water (10 mL), and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed sequentially with water, with 5% aqueous citric acid solution and with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer

was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) provided the product as a yellow oil. Yield: 4.23 g, 15.8 mmol, 80%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.59 (br dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 2.43 (br dd, *J*=5.7, 5.9 Hz, 2H), 1.74-1.85 (br m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.17-1.22 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H).

Step 2. Synthesis of tert-*butyl 3-cyclopropyl-6,7-dihydroisoxazolo[4,3-c]pyridine-5(4*H*)-carboxylate (**C29**).*

Sodium hydroxide (590 mg, 14.8 mmol) was added to a solution of **C28** (3.95 g, 14.8 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (98%, 1.05 g, 14.8 mmol) in ethanol (30 mL), and the reaction mixture was heated at reflux for 16 hours. After cooling, the reaction was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in diethyl ether, washed consecutively with water, 5% aqueous citric acid solution, and saturated aqueous sodium chloride solution, then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the product. Yield: 3.90 g, 14.8 mmol, quantitative. LCMS *m/z* 265.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (br s, 2H), 3.61-3.70 (br m, 2H), 2.78 (br dd, *J*=5.8, 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.01-1.08 (m, 4H).

*Step 3. Synthesis of 3-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[4,3-c]pyridine, hydrochloride salt (**C30**).*

A solution of **C29** (3.90 g, 14.8 mmol) in 2-propanol (74 mL) was treated with a solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 M, 18.4 mL, 73.6 mmol). After stirring for 18 hours, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was triturated with diethyl ether to provide the product as a solid. Yield: 2.55 g, 12.7 mmol, 86%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.31 (br s, 2H), 3.53 (dd, *J*=6.4, 6.4 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J*=6.4, 6.3 Hz, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.02-1.08 (m, 2H).

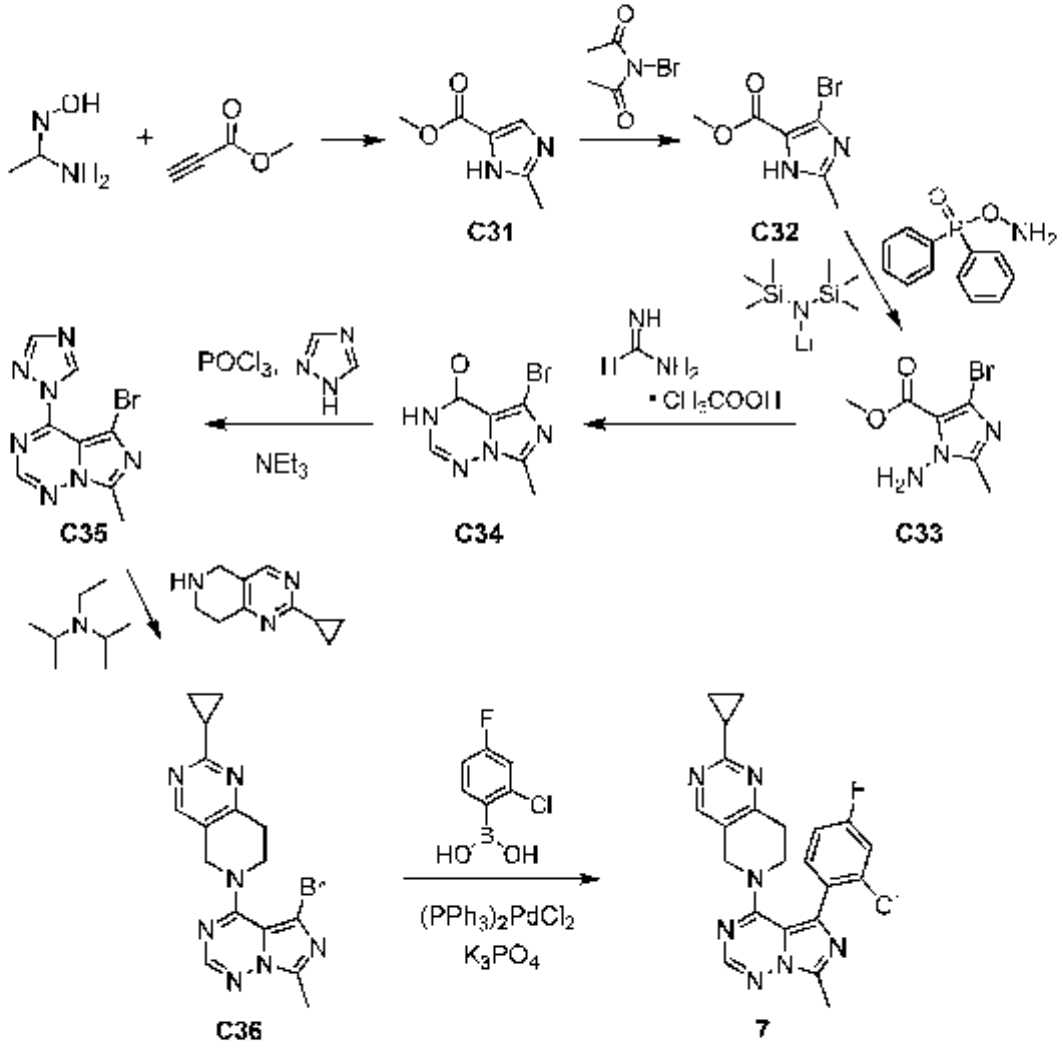
*Step 4. Synthesis of 4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-c]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**6**).*

Compound **C17** (4.89 g, 18.0 mmol) was added to a mixture of **C30** (4.34 g, 21.6 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (9.71 mL, 54.1 mmol) in dichloromethane (50 mL), and the reaction mixture was heated to 40 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, it was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification was effected via silica gel chromatography [Gradient: 0% to 20% methanol in (0.1% triethylamine in ethanol)] followed by supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies,

Chiralcel OJ-H, 5 μm; Eluent: 3:1 carbon dioxide / methanol). The product was obtained as a solid. Yield: 3.49 g, 9.52 mmol, 53%. LCMS *m/z* 367.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 4.76 (AB quartet, J_{AB}=15.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=8.4 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.98-1.05 (m, 2H).

Example 7

*6-[5-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (**7**)*



*Step 1. Synthesis of methyl 2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C31**).*

A solution of *N'*-hydroxyethanimidamide (65 g, 880 mmol) in anhydrous methanol (2 L) was treated with methyl propiolate (100 g, 1.19 mol), and the reaction was heated at reflux for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was diluted with diphenyl ether (1 L) and heated at reflux for 4 hours. The hot solution

was filtered, and the filtrate was cooled to room temperature and diluted with hexanes (2 L). The resulting solid was washed with diethyl ether (1 L), to afford the product as a brown solid. Yield: 60 g, 430 mmol, 49%.

*Step 2. Synthesis of methyl 4-bromo-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C32**).*

N-Bromosuccinimide (92 g, 520 mmol) was added to a cold solution of **C31** (60 g, 430 mmol) in *N,N*-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred for 1 hour, concentrated *in vacuo*, diluted with water (1 L) and extracted with 1:1 dichloromethane / diethyl ether (1 L). The combined organic layers were dried, then concentrated under reduced pressure; purification via silica gel chromatography (Eluent: 50% ethyl acetate in dichloromethane) afforded the product as a yellow solid. Yield: 45 g, 200 mmol, 47%. LCMS *m/z* 219.0, 221.1 $[M+H]^+$.

*Step 3. Synthesis of methyl 1-amino-4-bromo-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C33**).*

A solution of **C32** (37.6 g, 172 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (2 L) was converted to the product using the general procedure described for synthesis of **C13** in Example 3. In this case, the final reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to provide the crude product as a brown solid (68.5 g); this material was used directly in the following step. LCMS *m/z* 234.0 and 236.1 $[M+H]^+$.

*Step 4. Synthesis of 5-bromo-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one (**C34**).*

Formamidine acetate (178.7 g, 1.716 mol) was added to a solution of **C33** (68.5 g, ≤172 mmol) in ethanol (1.2 L), and the reaction was heated at reflux for 18 hours. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in water. The resulting solid was collected by filtration to afford the product as a brown solid. Yield: 9.5 g, 41 mmol, 24% from **C32**. LCMS *m/z* 228.9, 231.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

*Step 5. Synthesis of 5-bromo-7-methyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**C35**).*

Compound **C35** was prepared from **C34** according to the general procedure for the synthesis of **C6** in Example 1. The product was obtained as a bright yellow solid. Yield: 1.85 g, 6.63 mmol, 43%.

*Step 6. Synthesis of 6-(5-bromo-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)-2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (**C36**).*

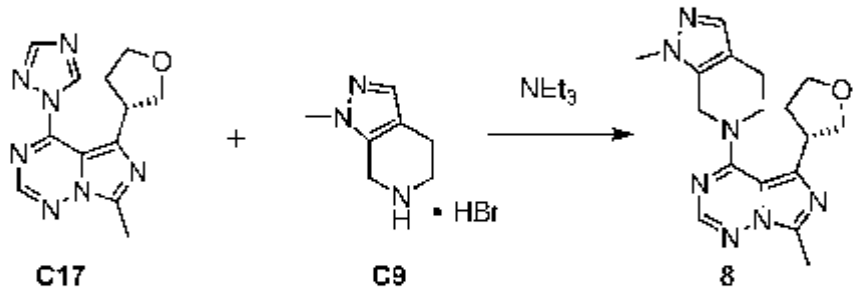
Compound **C35** (335 mg, 1.20 mmol), 2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine (266 mg, 1.26 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (97%, 319 mg, 2.39 mmol) were dissolved in acetonitrile, and the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. Solvent was removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in ethyl acetate, then washed with water, dried, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was slurried in diethyl ether, and the resulting solid was collected to afford the product. Yield: 445 mg, 1.15 mmol, 96%. LCMS *m/z* 386.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.88 (br s, 2H), 4.15 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.23 (dd, *J*=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.19-2.25 (m, 1H), 1.11-1.15 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H).

*Step 7. Synthesis of 6-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-yl]-2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidine (**7**).*

Compound **C36** (45 mg, 0.12 mmol), (2-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid (50 mg, 0.29 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (7.0 mg, 10 µmol) and potassium phosphate (95%, 68.5 mg, 0.31 mmol) were combined and degassed. 1,2-Dimethoxyethane (0.3 mL) and water (0.3 mL) were added, and the reaction was stirred at 80 °C for 18 hours. The reaction was dried over magnesium sulfate, then filtered through a syringe filter. Purification was carried out by reversed phase HPLC (Mobile phase A: 0.1% ammonium hydroxide in water; Mobile phase B: 0.1% ammonium hydroxide in acetonitrile; Gradient: 20% to 80% B) to afford the product as a glass. Yield: 13.3 mg, 30.5 µmol, 25%. LCMS *m/z* 436.6, 438.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.99 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*=8.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 4.34-4.55 (m, 2H), 3.85 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.80 (br m, 2H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.01-1.10 (m, 4H).

Example 8

*7-Methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**8**)*

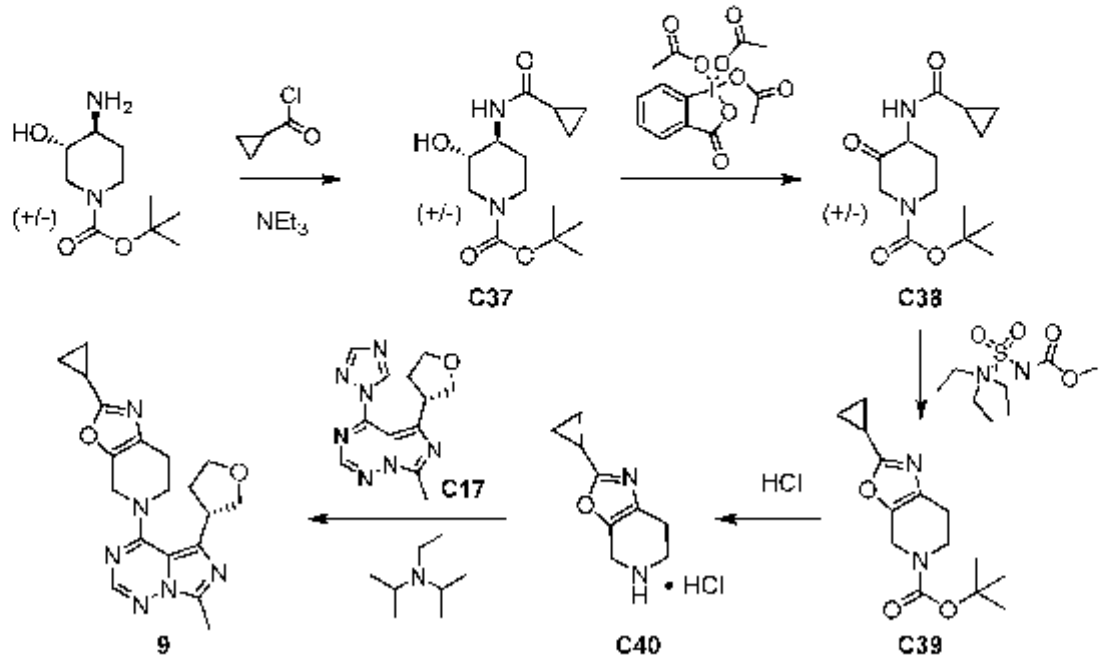


C17 **C9** **8**

Triethylamine (2.8 mL, 20 mmol) was added to a mixture of **C17** (2.0 g, 7.4 mmol) and **C9** (1.78 g, 8.16 mmol) in dichloromethane (14 mL), and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 24 hours, then cooled to room temperature. The reaction mixture was washed with water (3 x 10 mL), diluted with propan-2-yl acetate (15 mL), and concentrated *in vacuo*. The residue (2.33 g) was crystallized from propan-2-yl acetate (10 mL) to afford the product as a beige solid. Yield: 1.03 g, 3.03 mmol, 41%. A second crystallization was carried out: dissolution in hot propan-2-yl acetate (4 volumes) was followed by cooling to room temperature and treatment of the heterogeneous mixture with heptane (4 volumes), followed by heating to reflux. After the mixture had cooled to room temperature and stirred for 16 hours, the product, a beige solid, was collected via filtration and rinsed with a 1:2 mixture of propan-2-yl acetate and heptane. LCMS *m/z* 340.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.74-4.84 (s, 2H), 4.09 (dd, *J*=7.8, 7.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J*=8.0, 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67-3.91 (m, 5H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.17-2.34 (m, 2H).

Example 9

*4-(2-Cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**9**)*



Step 1. Synthesis of tert-*butyl trans-4-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (**C37**).*

Triethylamine (4.85 mL, 34.8 mmol) and cyclopropanecarbonyl chloride (3.18 mL, 35.0 mmol) were added to a 0 °C solution of *tert*-butyl *trans*-4-amino-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (7.52 g, 34.8 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL), and the reaction was allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. After concentration *in vacuo*, the crude product was diluted with ethyl acetate, insoluble material was removed by filtration, and the solids were washed with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined filtrates were concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% methanol in ethyl acetate) to afford the product as a solid. Yield: 1.30 g, 4.57 mmol, 13%. LCMS *m/z* 285.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): observed peaks: δ 5.79 (br d, *J*=5 Hz, 1H), 4.21-4.34 (br m, 1H), 4.03-4.21 (br m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.66-2.79 (br m, 1H), 2.59 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.01-1.05 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 2H).

Step 2. Synthesis of tert-*butyl 4-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-3-oxopiperidine-1-carboxylate (**C38**).*

Dess-Martin periodinane [1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-

(1*H*)-one] (3.88 g, 9.15 mmol) was added to a solution of **C37** (1.30 g, 4.57 mmol) in dichloromethane (200 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with aqueous sodium thiosulfate solution (20%, 20 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (80 mL), and the mixture was stirred until the aqueous layer was clear. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL), and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*, providing the product as a yellow oil. Yield: 1.25 g, 4.43 mmol, 97%. LCMS *m/z* 283.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42-6.55 (br s, **1H**), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.32 (br d, *J*=17 Hz, 1H), 3.81-4.12 (br m, 2H), 3.40-3.57 (br m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H, assumed; partially obscured by water peak), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.47 (m, **1H**, assumed; partially obscured by *tert*-butyl signal), 0.94-1.02 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H).

Step 3. Synthesis of tert-*butyl 2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridine-5(4*H*)-carboxylate (**C39**).*

A mixture of **C38** (3.50 g, 12.4 mmol) and Burgess reagent [(methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt] (97%, 6.09 g, 24.8 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at reflux for 18 hours. The tetrahydrofuran phase was decanted away from an oily residue, and was concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to silica gel chromatography (Gradient: 10% to 30% ethyl acetate in hexanes), providing the product. Yield: 1.02 g, 3.86 mmol, 31%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40-4.46 (br m, 2H), 3.62-3.71 (br m, 2H), 2.54-2.60 (br m, 2H), 1.99-2.06 (m, **1H**), 1.48 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 4H).

*Step 4. Synthesis of 2-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridine, hydrochloride salt (**C40**).*

Compound **C39** (1.02 g, 3.86 mmol) was added to a mixture of tetrahydrofuran (20 mL) and concentrated hydrochloric acid (12 M, 0.662 mL, 7.9 mmol), and the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The layers were separated, and the bottom layer, a thick oil, was basified with 1 N aqueous sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide the free base of the product as an oil. Yield: 214 mg, 1.30 mmol, 34%. A mixture of methanol (3 mL) and acetyl chloride (93 µL, 1.30 mmol) was allowed to stir for 15 minutes. To this mixture was added the free base of the product (214 mg, 1.30 mmol), and stirring was

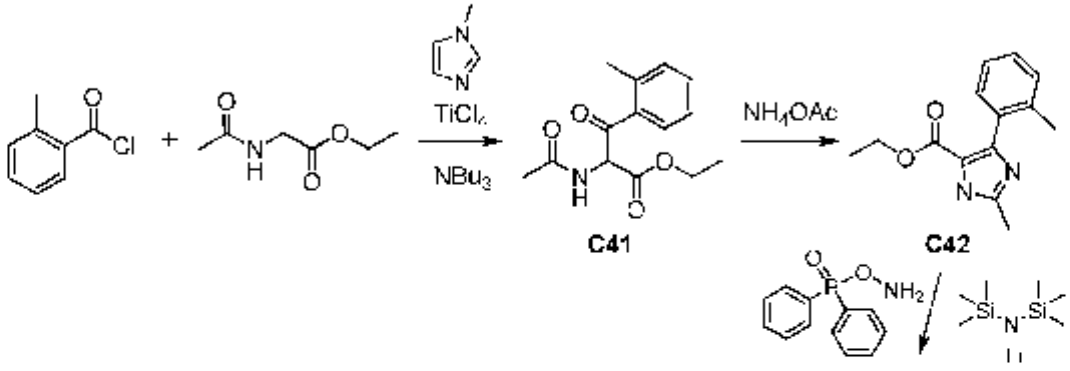
continued for an additional 15 minutes. Solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in a minimal quantity of methanol, then recrystallized by addition of diethyl ether, to afford the product as a tan solid. Yield for formation of the hydrochloride salt: 250 mg, 1.25 mmol, 96%. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.25 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 2H), 3.46 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.06-1.13 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 2H).

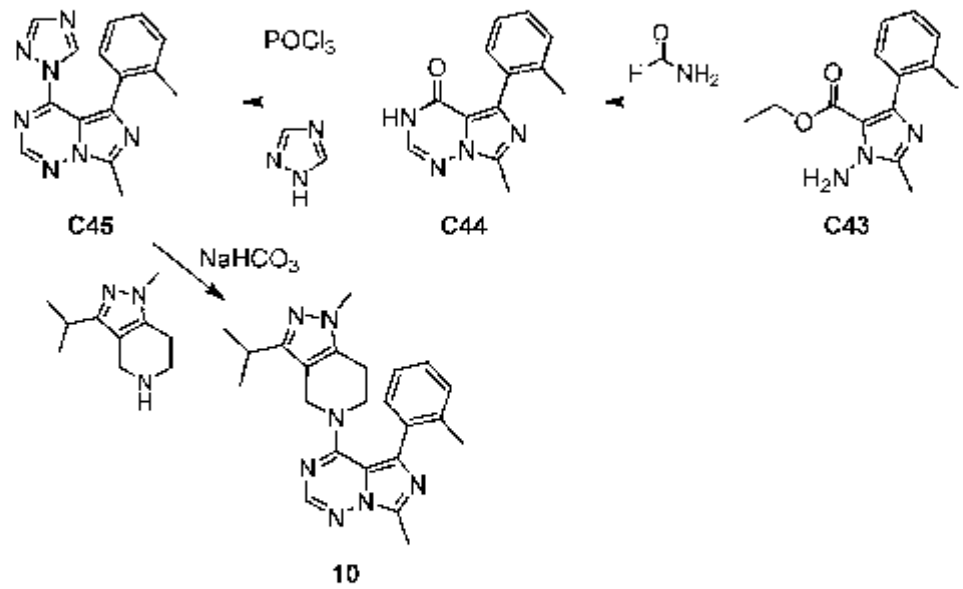
*Step 5. Synthesis of 4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-c]pyridin-5(4H)-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**9**).*

Compound **C17** (300 mg, 1.11 mmol) was added to a mixture of **C40** (244 mg, 1.22 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (97%, 0.605 mL, 3.31 mmol) in dichloromethane (10 mL), and the reaction mixture was heated at 40 °C for 18 hours. It was then concentrated *in vacuo* and purified using silica gel chromatography (Gradient: 0% to 20% methanol in ethyl acetate), affording the product as a solid. Yield: 168 mg, 0.458 mmol, 41%. LCMS *m/z* 367.3 **[M+H]$^+$**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.06 (dd, J=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.81-4.00 (m, 4H), 3.78 (dd, J=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 1H), 0.86-1.03 (m, 4H).

Example 10

*4-(3-Isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**10**)*





Step 1. Synthesis of ethyl N*-acetyl-2-methyl-β-oxophenylalaninate (**C41**).*

A solution of ethyl *N*-acetylglycinate (98%, 7.41 g, 50.0 mmol) and 1-methyl-1*H*-imidazole (99%, 4.81 mL, 60.0 mmol) in dichloromethane (100 mL) was cooled to −45 °C and treated with 2-methylbenzoyl chloride (99%, 6.59 mL, 50.0 mmol). The reaction was stirred at −45 °C for 10 minutes. Titanium(IV) chloride (19.2 mL, 175 mmol) was added, followed by tri-*n*-butylamine (98%, 48.6 mL, 200 mmol), and stirring was continued at the same temperature for 30 minutes. The reaction was quenched with water and extracted with diethyl ether; the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Eluents: 1:5 ethyl acetate / heptane followed by 1:2 ethyl acetate / heptane) afforded the product. Yield: 6.00 g, 22.8 mmol, 46%. APCI *m/z* 264.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 6.89 (br d, *J*=7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.04–4.19 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Step 2. Synthesis of ethyl 2-methyl-4-(2-methylphenyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C42**).*

A mixture of **C41** (6.00 g, 22.8 mmol) and ammonium acetate (8.78 g, 114 mmol) in acetic acid (30 mL) was stirred at reflux for 16 hours. After concentration of the reaction mixture *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (Gradient: 25% to 75% ethyl acetate in heptane) provided the product. Yield: 3.00 g, 12.3 mmol, 54%.

LCMS *m/z* 245.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m, 4H), 4.15 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Step 3. Synthesis of ethyl 1-amino-2-methyl-4-(2-methylphenyl)-1H-imidazole-5-carboxylate (**C43**).*

Compound **C43** was prepared from **C42** according to the procedure for the synthesis of **C13** in Example 3. Yield: 2.30 g, 8.87 mmol, 72%. APCI *m/z* 260.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12-7.26 (m, 4H), 5.37 (br s, 2H), 4.08 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 0.98 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

*Step 4. Synthesis of 7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C44**).*

A mixture of **C43** (2.20 g, 8.48 mmol) and formamide (7.0 mL) was heated at reflux for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and filtered. The resulting solid was washed with water to provide the product. Yield: 1.25 g, 5.20 mmol, 61%. LCMS *m/z* 241.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

*Step 5. Synthesis of 7-methyl-5-(2-methylphenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**C45**).*

A solution of **C44** (1.01 g, 4.22 mmol) in pyridine (9 mL) was cooled to 0 °C and treated with phosphorus oxychloride (1.16 mL, 12.7 mmol). After 30 minutes, 1*H*-1,2,4-triazole (1.49 g, 21.6 mmol) was added to the cold reaction mixture, and the ice bath was removed. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in dichloromethane and filtered. Removal of solvent from the filtrate under reduced pressure provided a residue; purification by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 100% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a yellow solid. Yield: 435 mg, 1.49 mmol, 35%. LCMS *m/z* 292.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.13 (br dd, *J*=7.6, 7.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.09 (br s, 3H).

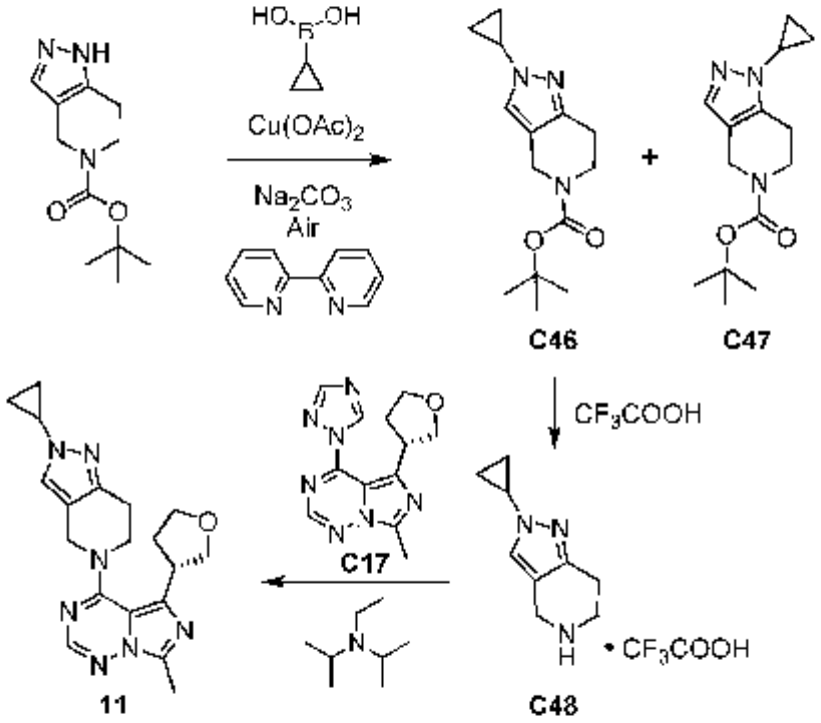
*Step 6. Synthesis of 4-(3-isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**10**).*

A solution of **C45** (43.3 mg, 0.149 mmol) and 3-isopropyl-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine (which may be prepared by the method of W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258; 49.5 mg, 0.196 mmol) in

tetrahydrofuran (1.0 mL) and water (0.4 mL) was treated with sodium bicarbonate (252 mg, 3.00 mmol) and allowed to react at room temperature for 18 hours. Solvents were removed *in vacuo*; purification via silica gel chromatography (Gradient: 30% to 100% ethyl acetate in heptane) provided the product as a glassy white foam. Yield: 35.6 mg, 88.7 μmol, 60%. APCI *m/z* 402.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 3.75-4.16 (br m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.66 (br m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.02 (br d, *J*=7 Hz, 6H).

Example 11

*4-(2-Cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**11**)*



Step 1. Synthesis of tert*-butyl 2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylate (**C46**).*

tert-Butyl 1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-5-carboxylate (4.0 g, 18 mmol) and cyclopropylboronic acid (3.08 g, 35.8 mmol) were combined in dichloroethane (200 mL). After sequential addition of sodium carbonate (3.80 g, 35.8 mmol), copper(II) acetate (3.58 g, 17.9 mmol) and 2,2'-bipyridine (2.80 g, 17.9 mmol), the reaction mixture was stirred at 60 °C for 18 hours while open to the atmosphere. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (500 mL) and filtered through diatomaceous earth; the filtrate was washed with saturated ammonium chloride solution and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to

100% ethyl acetate in heptane) was followed by supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; Eluent: 85:15 carbon dioxide / methanol) to obtain the major regioisomer, which was the first-eluting peak. The indicated regiochemistry was assigned on the basis of NOE studies carried out on **C46**. Yield: **1**.7 g, 6.5 mmol, 36%. LCMS *m/z* 264.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (br s, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98-1.03 (m, 4H).

*Step 2. Synthesis of 2-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine, trifluoroacetate salt (**C48**).*

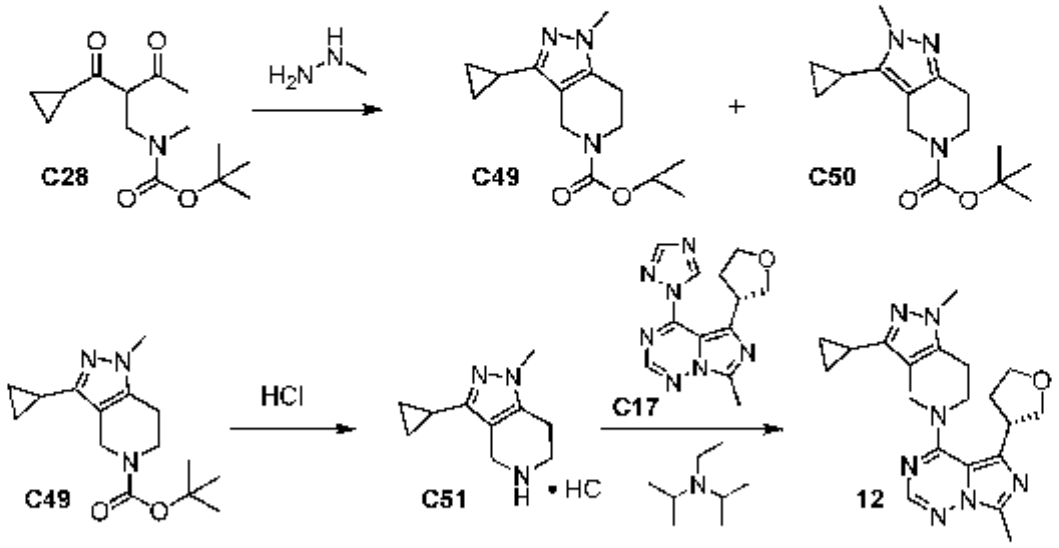
Trifluoroacetic acid (1 mL) was added to a solution of **C46** (169 mg, 0.642 mmol) in dichloromethane (5 mL), and the reaction mixture was stirred for **1** hour at room temperature. Removal of solvents *in vacuo* afforded the crude product, which was used without additional purification. LCMS *m/z* 164.0 $[M+H]^+$.

*Step 3. Synthesis of 4-(2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**11**).*

N,N-Diisopropylethylamine (97%, 0.318 mL, **1**.74 mmol) and **C48** (from the previous step, ≤0.642 mmol) were added to a solution of **C17** (158 mg, 0.582 mmol) in dichloromethane (5 mL), and the reaction mixture was stirred at 40 °C for 18 hours. Additional dichloromethane was added, and the mixture was washed with saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 20% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a solid. Yield: 154 mg, 0.421 mmol, 72% over two steps. LCMS *m/z* 366.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 4.73 (br AB quartet, J_{AB}=15.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=5.6 Hz, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 3.92-4.07 (m, 3H), 3.90 (dd, *J*=8.2, 8.1 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.25-2.43 (m, 2H), 0.99-1.04 (m, 4H).

Example 12

*4-(3-Cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**12**)*



Step 1. Synthesis of tert-*butyl 3-cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylate (**C49**).*

To a solution of **C28** (100 g, 0.374 mol) in methanol (1.2 L) was added methylhydrazine (40% solution in water, 47.4 g, 0.411 mol). The reaction mixture was heated at reflux for 2 hours, then concentrated to dryness. Purification via silica gel chromatography (Gradient: 5% to 9% ethyl acetate in petroleum ether) provided a mixture of product **C49** and *tert*-butyl 3-cyclopropyl-2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-5-carboxylate (**C50**). LCMS *m/z* 278.0 $[M+H]^+$. Separation via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 um; Eluent: 97:3 carbon dioxide / methanol) afforded the product **C49** as the second-eluting isomer, isolated as a solid. NOE studies supported the indicated regiochemical assignment. Yield: 33 g, 120 mmol, 32%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (br s, 2H), 3.65-3.73 (br m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.77-0.89 (m, 4H).

The first-eluting isomer, **C50**, was obtained as a gum. Yield: 24 g, 86 mmol, 23%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.89-0.98 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H).

*Step 2. Synthesis of 3-cyclopropyl-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine, hydrochloride salt (**C51**).*

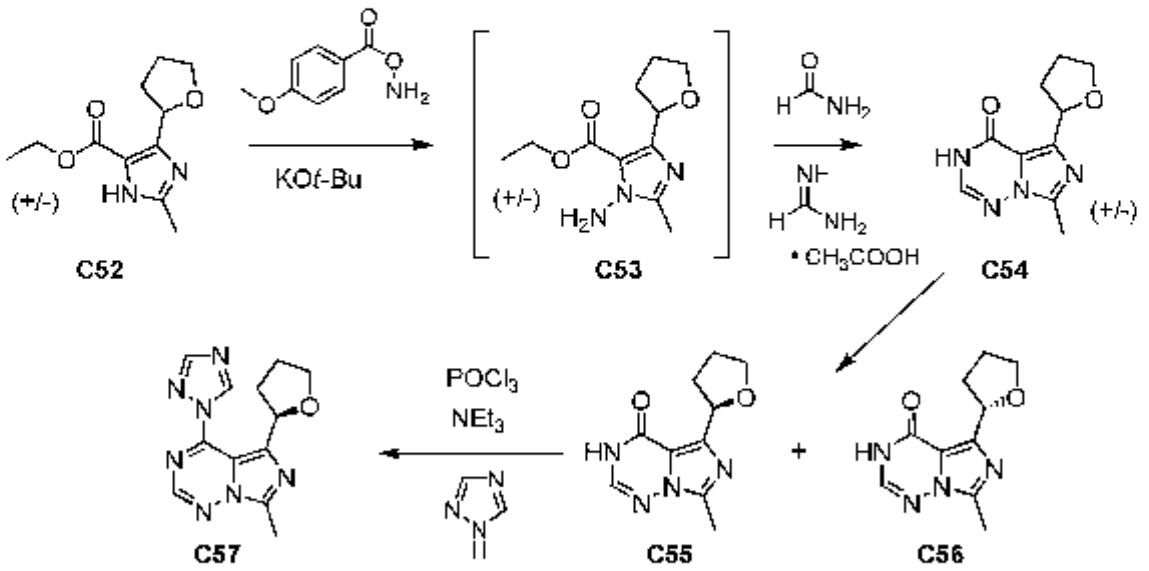
A mixture of **C49** (15.0 g, 54.1 mmol) and hydrogen chloride (4 M solution in 1,4-dioxane, 100 mL) was allowed to stir at room temperature for 2 hours, whereupon it was concentrated *in vacuo*. The crude product, obtained as a solid, was used without additional purification. Yield: 10.4 g, 48.8 mmol, 90%. LCMS *m/z* 178.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (br s, 2H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 0.81-0.87 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H).

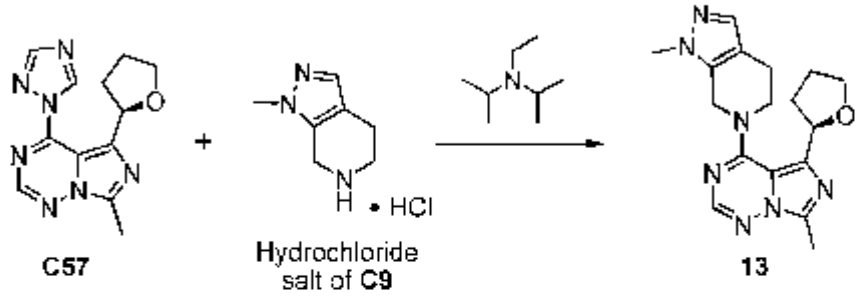
*Step 3. Synthesis of 4-(3-cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**12**).*

N,N-Diisopropylethylamine (6.7 mL, 37 mmol) was added to a solution of **C51** (4.94 g, 23.1 mmol) in dichloromethane (60 mL), and the reactants were allowed to stir for a few minutes. Compound **C17** (4.93 g, 18.2 mmol) was then added, and the reaction mixture was heated to 40 °C for 18 hours. After cooling to room temperature, it was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification was effected via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm: Eluent: 4:1 carbon dioxide / methanol) to afford the product as a solid. Yield: 4.18 g, 11.0 mmol, 60%. LCMS *m/z* 380.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 4.72 (br AB quartet, J_{AB}=15 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=8.3 Hz, 2H), 4.12-4.22 (m, 2H), 3.89-4.11 (m, 4H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.69-0.75 (m, 2H).

Example 13

*7-Methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**13**)*





*Step 1. Synthesis of 7-methyl-5-(tetrahydrofuran-2-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C54**).*

Ethyl 2-methyl-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C52**) [prepared in an analogous manner to **C63** in Preparation P2, by employing tetrahydrofuran-2-carbonyl chloride as starting material] (0.4 mol) was converted to ethyl 1-amino-2-methyl-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C53**) using the general method for synthesis of **C64** in Preparation P2. In this case, due to enhanced water-solubility, extraction was carried out with a mixture of ethyl acetate and tetrahydrofuran. The isolated material was judged by proton NMR analysis to be a 3:1 mixture of **C53** and its regioisomer ethyl 1-amino-2-methyl-5-(tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-imidazole-4-carboxylate. The mixture was subjected to reaction with formamide and formamidine acetate, as described for the synthesis of **P2** in Preparation P2. After the reaction was cooled to room temperature, it was partitioned between water and a mixture of ethyl acetate and tetrahydrofuran. The extracts were concentrated *in vacuo*, dissolved in a small volume of ethyl acetate, and the product was extracted into aqueous potassium carbonate solution. Adjustment of the aqueous layer to a mildly acidic pH resulted in precipitation of the product. Additional product was obtained by evaporating the aqueous layer to dryness, triturating the residue with methanol and filtering. The filtrate was treated with a small amount of water, and the methanol was removed *in vacuo*. Additional product precipitated from the aqueous residue. Combined yield: 13.5 g, 61 mmol, 15%. LCMS *m/z* 221.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.33 (dd, *J*=6.8, 6.8 Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.04-2.18 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H).

*Step 2. Separation of 7-methyl-5-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C55**) and 7-methyl-5-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**C56**).*

Compound **C54** (3 g) was subjected to supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 um; Eluent: 4:1 carbon dioxide /

methanol). The first-eluting enantiomer (1 g), which exhibited a (-) optical rotation, was arbitrarily assigned as the (2*R*)-enantiomer **C55**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.5, 6.9 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

The second-eluting enantiomer (1 g), which exhibited a (+) optical rotation, was consequently assigned as the (2*S*)-enantiomer **C56**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 5.46 (dd, *J*=7.3, 7.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.12-2.30 (m, 3H), 1.99-2.10 (m, 1H).

*Step 3. Synthesis of 7-methyl-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**C57**).*

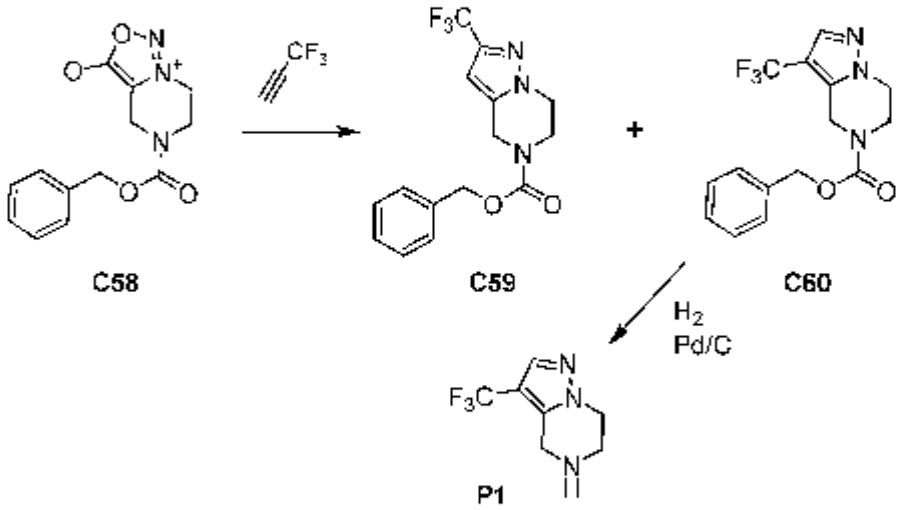
Compound **C55** was converted to the product using the general method described for synthesis of **C6** in Example 1. In this case, when the reaction had reached completion, it was quenched with 30 mM aqueous potassium phosphate solution that had been cooled to 10 °C. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (Gradient: 30% to 100% ethyl acetate in heptane) afforded the product as a gum. Yield: 1.39 g, 5.12 mmol, 86%. LCMS *m/z* 272.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=7.0, 6.9 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 3.92 (ddd, *J*=8.0, 7.8, 5.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.13-2.32 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H).

*Step 4. Synthesis of 7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl)-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine (**13**).*

Compound **C57** was reacted with the hydrochloride salt of **C9** using the general method described for synthesis of **9** in Example 9. In this case, purification was carried out via reversed phase HPLC (Column: Waters XBridge C18, 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: 5% to 50% B), affording the product as a solid. Yield: 20.2 mg, 59.5 μmol, 33%. LCMS *m/z* 340.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.20 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.09 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.81 (br d, *J*=16.1 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J*=13, 4, 4 Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.94 (ddd, *J*=7.9, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J*=13.4, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J*=16, 9, 5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, *J*=15, 4, 4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 1H), 2.05-2.23 (m, 2H).

Preparation P1

*3-(Trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine (**P1**)*



*Step 1. Synthesis of benzyl 3-(trifluoromethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-5(4H)-carboxylate (**C60**).*

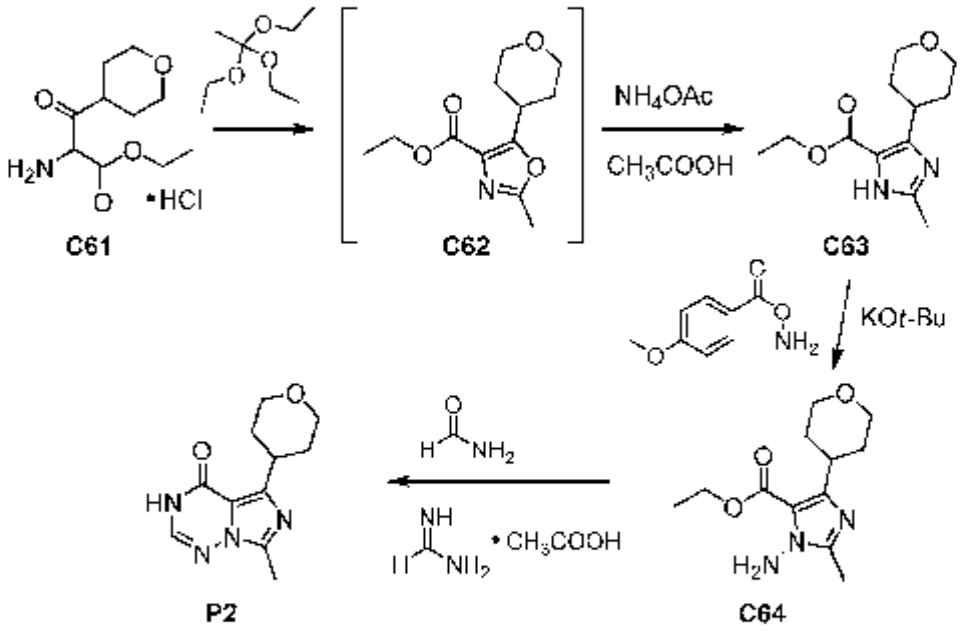
5-[(Benzyloxy)carbonyl]-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]oxadiazolo[3,4-a]pyrazin-8-ium-3-olate (**C58**, prepared from 4-[(benzyloxy)carbonyl]piperazine-2-carboxylic acid using the general procedure described by T. S. Mansour et al., **2006,** *PCT Intl. Appl. WO 2006/130588*) (65 g, 0.24 mol) was dissolved in *o*-xylene (250 mL) and cooled to −78 °C in a bomb reactor. 3,3,3-Trifluoroprop-1-yne (25 g, 0.27 mol) was injected into the reaction mixture, and the bomb was heated to 270 °C for 24 hours. After cooling to room temperature, the reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel chromatography to provide **C60** as white crystals. Yield: 7.5 g, 23 mmol, 10%. [The major regioisomer, benzyl 2-(trifluoromethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-5(4*H*)-carboxylate (**C59**), was also isolated, in 61% yield.]

*Step 2. Synthesis of 3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine (**P1**).*

Compound **C60** (7.5 g, 23 mmol) was dissolved in methanol (300 mL) and treated with 10% palladium on carbon (2 g). The reaction mixture was hydrogenated in a Parr apparatus at room temperature and 40 psi hydrogen, until hydrogen uptake ceased. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* and recrystallized from hexanes to provide the product as a white solid. Yield: 2.9 g, 15 mmol, 65%. LCMS *m/z* 192.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 4.01 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (dd, *J*=5.6, 5.4 Hz, 2H), 2.72 (br s, 1H).

Preparation P2

*7-Methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**P2**)*



*Step 1. Synthesis of ethyl 2-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazole-5-carboxylate (**C63**).*

Ethyl 2-amino-3-oxo-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)propanoate, hydrochloride salt [**C61**, which may be prepared according to the general procedure for synthesis of ethyl 2-amino-3-oxo-3-(tetrahydrofuran-3-yl)propanoate, hydrochloride salt (**C11**) in Example 3, through the use of tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbonyl chloride in place of tetrahydrofuran-3-carbonyl chloride] (200 g, ≤0.56 mol) was combined with triethyl orthoacetate (200 mL, 1.1 mol) in methanol (200 mL), and the reaction was stirred at room temperature for 2 days. Concentration *in vacuo* afforded the crude intermediate, ethyl 2-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1,3-oxazole-4-carboxylate (**C62**). This was mixed with acetic acid (500 mL), treated with ammonium acetate (600 g, 7.8 mol) and heated to 99 °C for 2 days. At this point, additional ammonium acetate (100 g, 1.3 mol) was added, and heating was continued for 24 hours. The reaction mixture was then diluted with ethyl acetate (4 L) and water (2 L), and the pH was adjusted to ~9 with aqueous ammonium hydroxide solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1 L), and the combined organic layers were diluted with cyclohexane (1 L), washed with saturated aqueous potassium bicarbonate solution (1 L), washed with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether (1 L) and seeded; the resulting crystals were isolated by filtration, affording the product as a solid. Yield: 75 g, 0.31 mol, 55% from tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic acid.

*Step 2. Synthesis of ethyl 1-amino-2-methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-imidazole-5-carboxylate (**C64**).*

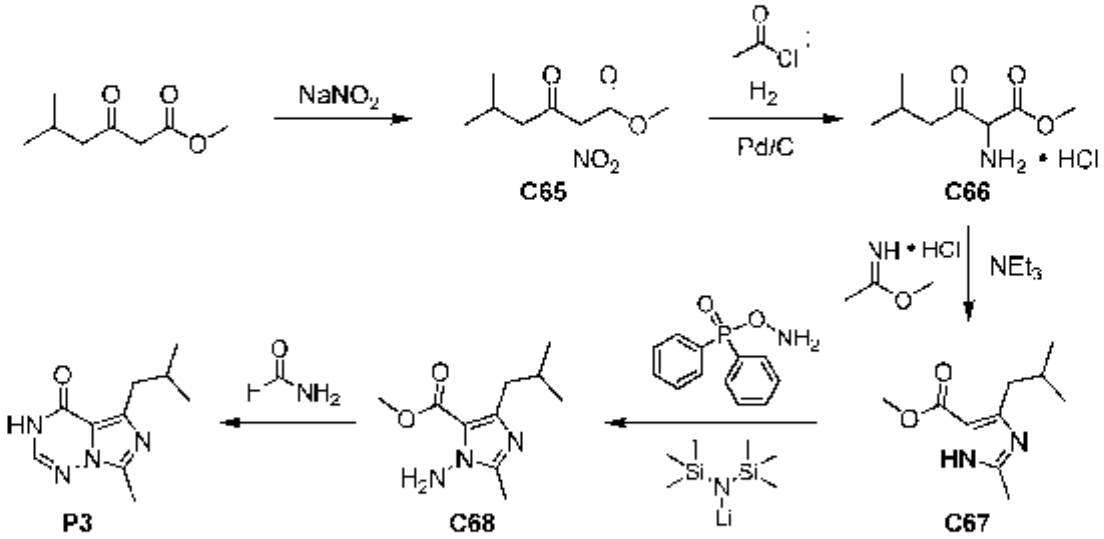
A solution of potassium *tert*-butoxide (36.1 g, 0.32 mol) in tetrahydrofuran (200 mL) was added over 15 minutes to a solution of **C63** (70 g, 0.29 mol) in *N,N*-dimethylformamide (175 mL) at −18 °C, while keeping the temperature below −10 °C. The mixture was stirred at -15 °C for an additional 25 minutes, then cooled to −25 °C, at which point a solution of *O*-(4-methoxybenzoyl)hydroxylamine (L. Parlanti et al., *Org. Lett* **2007**, *9*, 3821-3824) (58.5 g, 0.35 mol) in *N,N*-dimethylformamide (100 mL) was added over 5 minutes, while the reaction temperature was maintained below −15 °C. {*Caution: in the course of this work, there were indications of slow decomposition of the aminating reagent, as evidenced by gas evolution, potentially triggered by contact of neat reagent or concentrated solution with sharp items.*} The reaction was then allowed to warm to room temperature and stir for 3 hours. Water (150 mL) and saturated aqueous sodium chloride solution (250 mL) were added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (3 x 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. The combined aqueous layers were further extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL); these combined organic layers were concentrated, redissolved in *tert*-butyl methyl ether (500 mL), washed with saturated aqueous sodium chloride solution (2 x 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The combined residues were purified by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 4% methanol in ethyl acetate) to provide the product as a pale yellow oil, which solidified on standing. Yield: 60 g, 0.24 mol, 83%.

*Step 3. Synthesis of 7-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**P2**).*

Compound **C64** (57 g, 0.23 mol), formamide (57 mL) and formamidine acetate (57 g) were combined and heated to 95 °C for 24 hours. After the mixture had cooled to room temperature, it was triturated with an aqueous solution of potassium bicarbonate (60 g in 300 mL of water) and filtered. The collected solid was washed first with water (3 x 80 mL) and then with *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 mL), affording the product as a white powder. Yield: 45.7 g, 0.195 mol, 85%. LCMS *m/z* 235.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.89 (br dd, *J*=11, 3 Hz, 2H), 3.27-3.42 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.62 (br d, *J*=12.7 Hz, 2H).

Preparation P3

*5-Isobutyl-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**P3**)*



*Step 1. Synthesis of methyl 5-methyl-2-nitro-3-oxohexanoate (**C65**).*

A solution of sodium nitrite (232 g, 3.36 mol) in water (560 mL) was added drop-wise over 1.5 hours to a solution of methyl 5-methyl-3-oxohexanoate (400 g, 2.53 mol) in glacial acetic acid (510 mL) at 20 to 25 °C. Stirring was continued at room temperature for 2 hours. Water (1.3 L) was added, and the reaction mixture was stirred for an additional 18 hours. The mixture was then extracted with ethyl acetate (3 x 2.5 L), and the combined organic layers were washed sequentially with water (2.5 L), with aqueous sodium bicarbonate solution (2.5 L), and with saturated aqueous sodium chloride solution (1.0 L). After drying over sodium sulfate, the organic extracts were concentrated *in vacuo* to afford the product as a yellow liquid, which was used directly in the next step. Yield: 456 g, 2.24 mol, 89%.

*Step 2. Synthesis of methyl 2-amino-5-methyl-3-oxohexanoate, hydrochloride salt (**C66**).*

To a solution of **C65** (151 g, 0.743 mol) in methanol (500 mL) at 10 °C was added acetyl chloride (105.5 mL, 1.48 mol) in a drop-wise manner. After completion of the addition, the reaction was maintained at 10 °C for 30 minutes, and then 10% palladium on carbon (15 g) was cautiously added. The mixture was hydrogenated under 50 psi of hydrogen for 24 hours at room temperature, then filtered through a pad of diatomaceous earth. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was suspended in diethyl ether (1 L), filtered and washed with additional diethyl ether to provide the product as a white solid. Yield: 138 g, 0.658 mol, 89%. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8.98 (br s, 3H), 5.26 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

*Step 3. Synthesis of methyl 4-isobutyl-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C67**).*

Triethylamine (140 mL, 1.00 mol) was added drop-wise to a solution of methyl ethanimidoate, hydrochloride salt (88 g, 0.80 mol) in methanol (520 mL). A solution of **C66** (42 g, 0.20 mol) in methanol (200 mL) was then added in a drop-wise manner, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 60 hours. After concentration *in vacuo*, the residue was partitioned between ethyl acetate (800 mL) and water (500 mL), and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water (300 mL) and with saturated aqueous sodium chloride solution (300 mL), then dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate / petroleum ether (1:5) to give the product as a light yellow solid. Yield: 16.2 g, 82.5 mmol, 41%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.2 (v br s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Step 4. Synthesis of methyl 1-amino-4-isobutyl-2-methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylate (**C68**).*

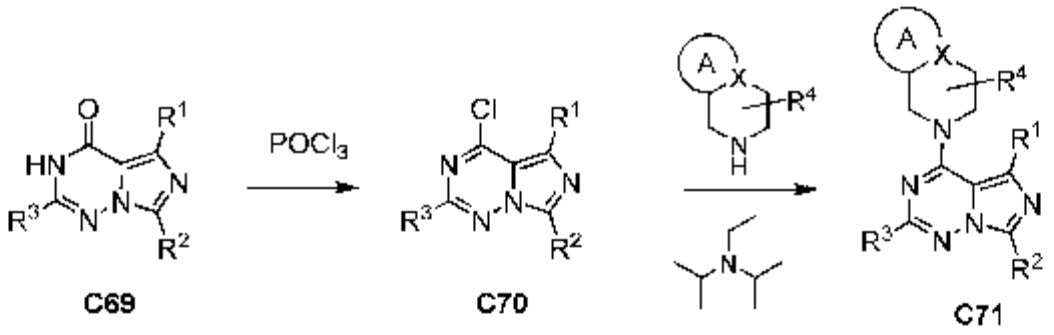
A solution of **C67** (51 g, 0.26 mol) in *N,N*-dimethylformamide (1 L) was cooled to −10 to −20 °C. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M solution in tetrahydrofuran, 286 mL, 0.286 mol) was added drop-wise and the reaction was stirred for 10 minutes. A suspension of (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide (72.7 g, 0.312 mol; *Caution: (aminooxy)(diphenyl)phosphine oxide is a highly energetic substance that has shown the ability to explosively decompose under ambient conditions. Its use should be carefully monitored!*) in *N,N*-dimethylformamide (1 L) was added in portions; after completion of the addition, the mixture was stirred for 1 hour at −10 to −20 °C. Water was added until the slurry became clear, and the mixture was extracted with diethyl ether (3 x 1 L). The combined organic layers were washed with water (1 L) and with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo* to afford the product as a yellow liquid. Yield: 37 g, 0.175 mol, 67%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.22 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

*Step 5. Synthesis of 5-isobutyl-7-methylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-one (**P3**).*

A mixture of **C68** (137 g, 0.648 mol) in formamide (800 mL) was heated to 170 °C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into water (2 L), and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 600 mL). The combined organic layers were washed with water (1 L) and with saturated aqueous sodium chloride solution (1 L), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from ethyl acetate to provide the product as a white solid. Yield: 54 g, 0.26 mol, 40%. LCMS *m/z* 207.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.2 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.88 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-2.21 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=6.6 Hz, 6H).

Method A

Introduction of a 4-amino substituent onto an imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine core via a chloro intermediate



*Step 1. Synthesis of 4-chloro-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazines **C70**.*

The appropriately substituted imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one **C69** (1 equivalent) was mixed with phosphorus oxychloride (roughly 20 equivalents), and the mixture was heated at 100 °C for 3 hours. Volatiles were removed *in vacuo*, and the crude product was used directly in the next step.

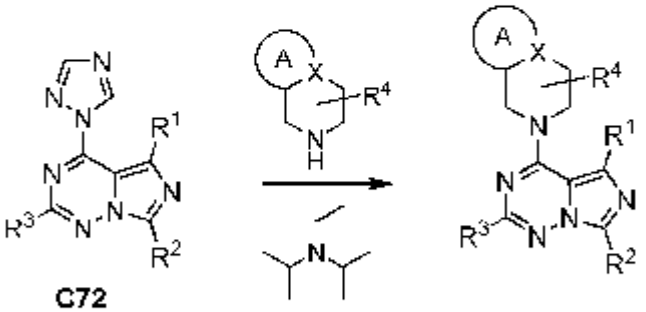
*Step 2. Synthesis of 4-amino-substituted imidazo[5,1-f][1,2,4]triazines **C71**.*

The amine reagent (roughly 0.1 mmol) was dissolved in acetonitrile (250 µL) and *N,N*-diisopropylethylamine (250 µL), and treated with a solution of chloride **C70** (roughly 0.125 mmol) in acetonitrile (0.5 mL). The reaction mixture was shaken until the reaction was judged to be complete by MS analysis, then diluted with methanol (1 mL), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification was carried out via reversed phase HPLC (Column: Waters XBridge C_{18}; Mobile phase A: 0.03% ammonium hydroxide in water

(v/v); Mobile phase B: 0.03% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v); Gradient: 5% to 100% B) to afford the product.

Method B

Introduction of a 4-amino substituent onto an imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine core via triazole displacement

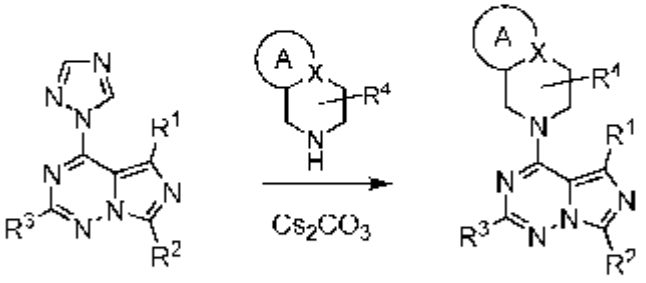


C72

The amine reagent (roughly 0.11 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (250 µL) and treated with a solution of the appropriate triazole **C72** (roughly 0.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (0.25 mL) and *N,N*-diisopropylethylamine (28 µL). The reaction mixture was shaken at 50 °C for 44 hours, then partitioned between water (1.5 mL) and ethyl acetate (2.5 mL). The organic layer was eluted through a 6 mL solid phase extraction cartridge filled with sodium sulfate (approximately 1 g). This extraction was repeated twice, and the combined eluates from the cartridge were concentrated *in vacuo* and purified via reversed phase HPLC (Column: Waters XBridge C_{18}; Mobile phase A: 0.03% ammonium hydroxide in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v), using an appropriate gradient) to afford the product.

Method C

Alternative introduction of a 4-amino substituent onto an imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine core via triazole displacement

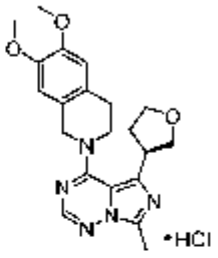


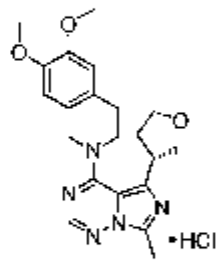
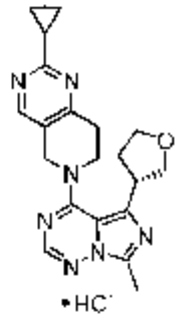
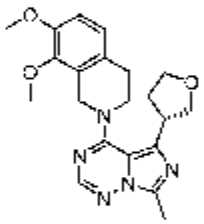
C72

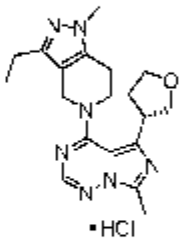
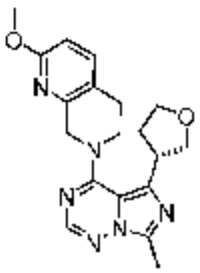
The amine reagent (82.5 µmol) was treated with a solution of the appropriate triazole **C72** (75 µmol) in *N,N*-dimethylformamide (0.3 mL). Cesium carbonate (roughly

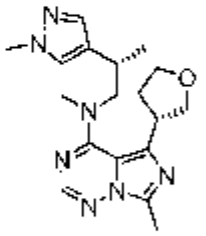
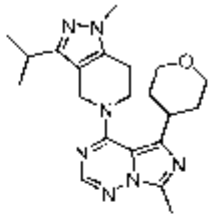
25 mg, ~75 μmol) was added, and the reaction mixture was shaken at room temperature for 18 hours, then partitioned between water (1.5 mL) and ethyl acetate (2.5 mL). The organic layer was eluted through a 6 mL solid phase extraction cartridge filled with sodium sulfate (approximately 1 g). This extraction was repeated twice, and the combined eluates from the cartridge were concentrated *in vacuo* and purified via reversed phase HPLC (Column: Waters XBridge C_{18}; Mobile phase A: 0.03% ammonium hydroxide in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v), using an appropriate gradient) to afford the product.

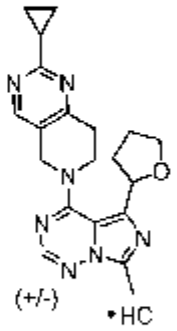
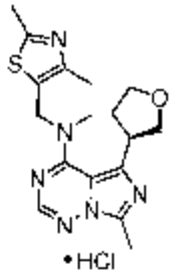
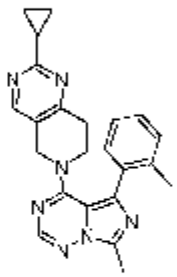
Table 6. Structures, Method of Preparation and Physicochemical Data for Examples 14 - 64.

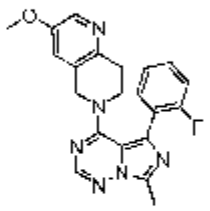
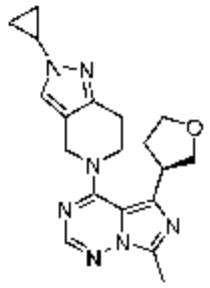
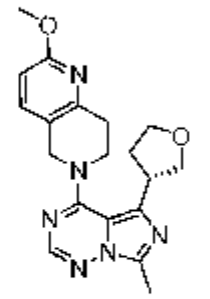
Example Number	Structure	Method of Preparation; Source of Non-commercial Starting Materials	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm); LCMS, observed ion *m/z* $[M+H]^+$ or HPLC retention time (minutes); LCMS *m/z* $[M+H]^+$ (unless otherwise indicated)
14		Example 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.86-4.97 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H); APCI *m/z* 396.1 $[M+H]^+$

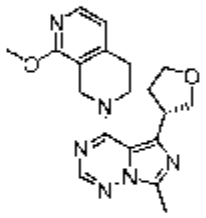
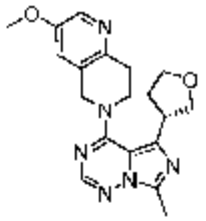
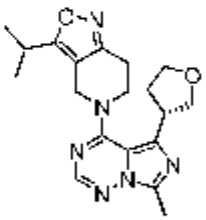
15		Example 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.91 (s, 2H, assumed; partially obscured by water signal), 4.24 (ddd, *J*=8.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.81 (2 singlets, 6H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.23 (m, 1H); APCI *m/z* 396.0 $[M+H]^+$
16		Example 10; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.04-4.32 (m, 5H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 4H); APCI *m/z* 378.2 $[M+H]^+$
17		Method A; **C15**[1]	7.88 (s, 1H), 6.85 (AB quartet, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=16.7 Hz, 2H), 4.91 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.68 (br s, 3H), 2.42-2.53 (m, 2H); 396.2

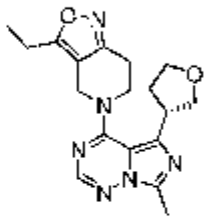
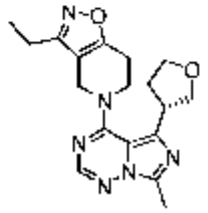
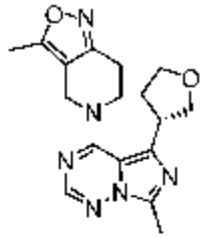
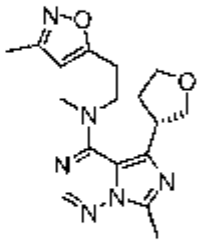
18		Example 10; **C17**[7]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.14 (dd, *J*=8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.61 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$
19		Example 6	7.89 (s, 1H), 7.36 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.27 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 2H); 367.1

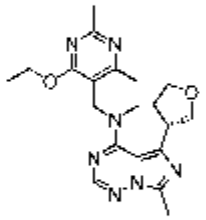
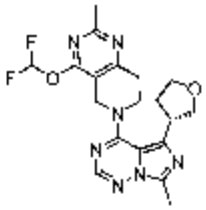
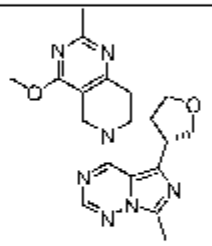
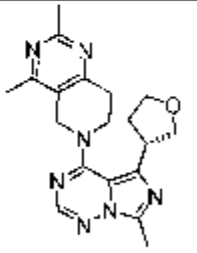
20		Example 6[3]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.95 (d, half of AB quartet, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.68 (dd, half of ABX pattern, *J*=15.9, 1.5 Hz, 1H), 4.31 (br dd, *J*=13.3, 4.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J*=8.3, 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.8-3.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 1H), 3.02 (dd, *J*=13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32-2.54 (m, 2H), 1.24 (d, *J*=6.8 Hz, 3H); 354.3
21		Example 10; **P2**[2]	7.85 (s, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.14 (dd, *J*=11.5, 3.3 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (br dd, *J*=12, 11 Hz, 2H), 3.16 (tt, *J*=11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=5.7, 5.6 Hz, 2H), 2.87 (septet, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.75 (br d, *J*=13 Hz, 2H), 1.24 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 396.4 $[M+H]^+$

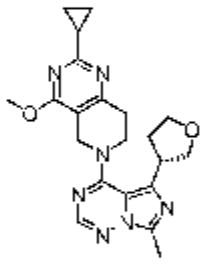
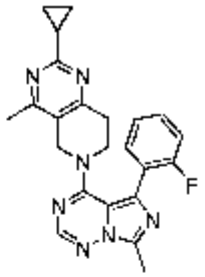
22		Example 10; **C54**[4]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.49-5.52 (m, 1H), 5.09 (AB quartet. J_{AB}=16.3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=19.8 Hz, 2H), 4.39-4.45 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.3-3.39 (m, 1H, assumed; partially obscured by solvent signal), 3.17-3.25 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 4H); 378.1
23		Example 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H), 3.90-4.26 (m, 7H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H); 357.1
24		Example 10; **C45**	7.96 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 4.23-4.47 (br m, 2H), 3.66-3.92 (br m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54-2.62 (br m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 4H); APCI *m/z* 398.1 $[M+H]^+$

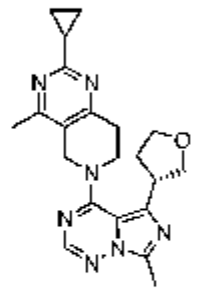
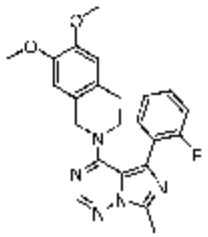
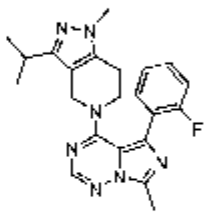
25		Example 2	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05-8.07 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, *J*=7.6, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (br dd, *J*=9.3, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H); 391.1
26		Example 10; **C16, C48**	7.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.71 (AB quartet, J_{AB}=15.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=11.2 Hz, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.16 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 3.92-4.05 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.05 (dd, *J*=6.0, 5.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 0.99-1.11 (m, 4H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$
27		Example 6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89-4.20 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27-2.46 (m, 2H); 367.2

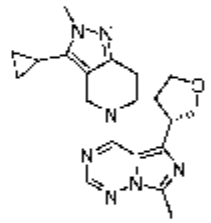
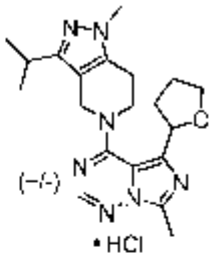
28		Example 6[5]	7.96 (br d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.70 (br d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.76 (br AB quartet, J_{AB}=17.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=5.1 Hz, 2H), 4.29 (dd, *J*=7.9, 7.8 Hz, 1H), 4.21 (ddd, *J*=8.1, 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.39-2.50 (m, 2H); 367.1
29		Example 6	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.30 (br d, *J*=2.7 Hz, 1H), 4.85 (br AB quartet, J_{AB}=17 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=8 Hz, 2H), 4.12 (dd, *J*=7.8, 7.6 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.96 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H); 367.1
30		Example 10; C17[2]	7.90 (s, 1H), 4.69 (AB quartet, J_{AB}=15.2 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.83-4.05 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.34 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)

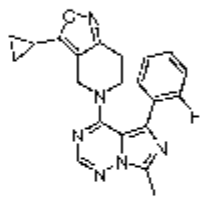
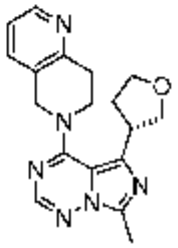
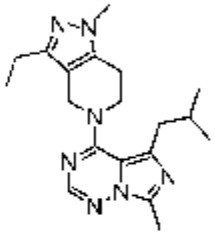
31		Example 10; **C17**[2,6]	7.89 (s, 1H), 4.66 (AB quartet. J_{AB}=15.1 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=14.5 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.84-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 2H). 2.75 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.47 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3H)
32		Example 10; **C17**[2,6]	7.88 (s, 1H), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.6 Hz, 3H)
33		Example 10; **C17**[2,7]	7.89 (s, 1H), 4.63 (br AB quartet, J_{AB}=15 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=14 Hz, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.85-4.06 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.38 (br s, 3H), 2.28-2.48 (m, 2H)
34		Example 10; **C17**[2,7]	7.88 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 2H), 3.91-4.07 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28-2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)

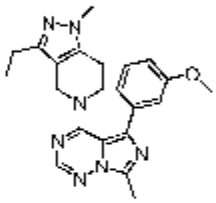
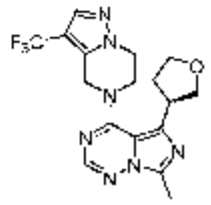
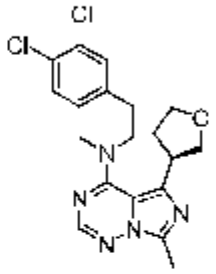
35		Example 6[8]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 4.76 (br AB quartet, J_{AB}=16.5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=16.0 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, J=7.5, 7.4 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J=8.3, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.82-4.13 (m, 5H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.44-2.5 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.1 Hz, 3H); 396.3
36		Example 6[9]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.66 (t, J_{HF}=71.6 Hz, 1H), 4.83 (br AB quartet, J_{AB}=17.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=9.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.81-4.07 (m, 4H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H); 418.3
37		Method B; **C17**[13]	1.53 minutes[14]; 382.3
38		Method B; **C17**[12]	1.46 minutes[14]; 366.3

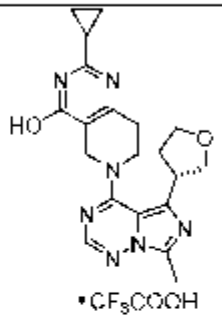
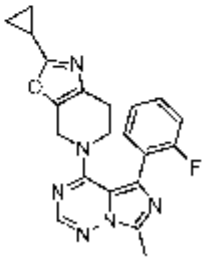
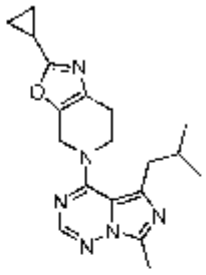
39		Example 35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.81 (s, 1H), 4.63 (br AB quartet, J_{AB}=16.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=13.1 Hz, 2H), 4.13 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J=8.2, 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-4.00 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 2H); 408.3
40		Example 38; **C6**[13]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (ddd, J=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dddd, J=8.3, 7.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=10.0, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.00 (v br s, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 0.95-1.04 (m, 4H); 416.2

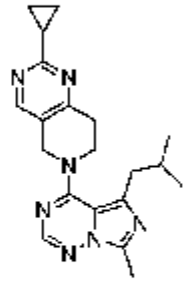
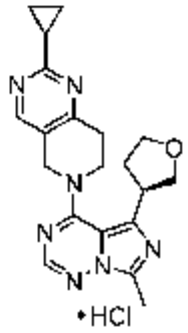
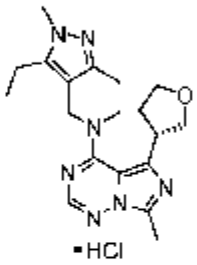
41		Example 40; **C17**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7.84 (s, 1H), 4.66-4.76 (m, 2H), 4.10 (dd, *J*=7.6, 7.5 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.4 Hz, 1H), 3.83-4.01 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 0.94-0.99 (m, 4H); 392.3
42		Example 10; **C6**	7.96 (s, 1H), 7.64-7.73 (br m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.08 (br dd, *J*=9, 9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.50 (br s, 2H), 3.84-3.90 (br m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.74 (br s, 3H), 2.65-2.72 (br m, 2H); APCI *m/z* 420.0 $[M+H]^+$
43		Example 10; **C6**[2]	7.90 (s, 1H), 7.67 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.29 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=10.0, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.6-4.4 (v br m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62-2.7 (br m, 2H), 2.57 (septet, *J*=7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, *J*=7.0 Hz, 6H); APCI *m/z* 406.1 $[M+H]^+$

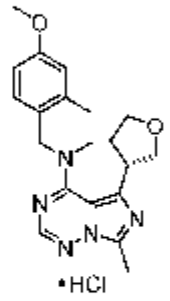
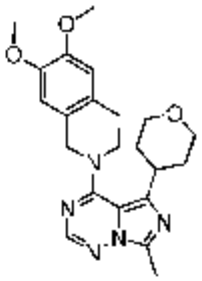
44		Example 10; C17, **C50** and **C49**[14]	7.87 (s, 1H), 4.68 (AB quartet, J_{AB}=14.7 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=15.9 Hz, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.87-4.04 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.01 (dd, *J*=6.1, 5.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.44 (m, 2H), 1.6-1.70 (m, 1H, assumed; partially obscured by water peak), 0.97-1.02 (m, 2H), 0.62-0.67 (m, 2H); 380.4
45		Example 10; **C54**[2]	7.88 (s, 1H), 5.15 (dd, *J*=8.1, 6.5 Hz, 1H), 5.06 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.60 (br d, *J*=15 Hz, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.91 (ddd, *J*=8.1, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (ddd, *J*=13.2, 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (br ddd, *J*=16, 9.5, 5 Hz, 1H), 2.96 (septet, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.78 (br ddd, *J*=16, 4, 4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 1.27 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.26 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)[15]; 382.1

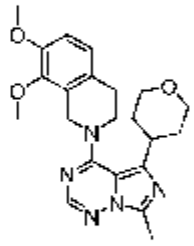
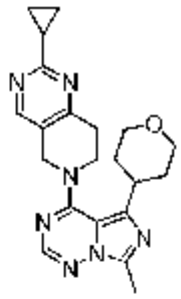
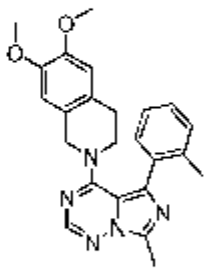
46		Example 10; **C6, C30**	7.97 (s, 1H), 7.66 (ddd, *J*=7.6, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.30 (ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 3.83-3.96 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.75 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 1H), 0.79-0.94 (m, 4H); 391.0
47		**C17**[16]	8.50 (br d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (br d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 4H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-2.47 (m, 2H); APCI *m/z* 336.7 $[M+H]^+$
48		Example 10; **P3**[2]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$). δ 7.83 (s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.97 (dd, *J*=5.9, 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.93 (br dd, *J*=5.7, 5.7 Hz, 2H), 2.81 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.20-2.32 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 354.1

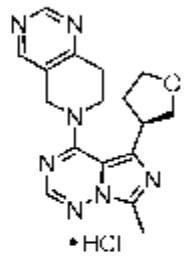
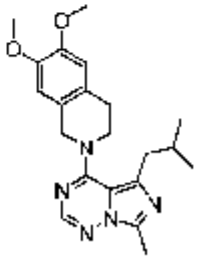
49		Example 7; **C35**[17]	7.94 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 4.18 (br s, 2H), 3.92-3.98 (br m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.64-2.70 (br m, 2H), 2.27 (br q, *J*=7.6 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*=7.6 Hz, 3H); APCI *m/z* 403.6 $[M+H]^+$
50		Example 10; **C16, P1**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 5.02 (AB quartet, J_{AB}=17.0 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=12.8 Hz, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.27 (br ddd, *J*=14, 6, 5 Hz, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.96-4.13 (m, 3H), 3.64-3.71 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 2H); 394.1
51		**C16**[16]	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7.88 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H); 404.6

52		Example 10; **C17**[18]	1.64 minutes[19]; 394.1
53		Example 10; **C6, C40**	7.96 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=7.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dddd, *J*=8.2, 7.4, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J*=7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J*=9.9, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.36-4.39 (m, 2H), 3.76-3.89 (br m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.35-2.43 (br m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 0.99 (apparent br d, *J*=6.7 Hz, 4H)
54		Example 10; **P3, C40**	7.87 (s, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 4H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 353.6

55		Example 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.98 (dd, *J*=6.1, 6.0 Hz, 2H), 3.15 (dd, *J*=6.0, 5.9 Hz, 2H), 2.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 364.1
56		**C16**[23]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.02-4.19 (m, 3H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.19-3.3 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 1.24 (br d, *J*=6.1 Hz, 2H), 1.15 (br d, *J*=6.2 Hz, 2H); APCI *m/z* 378.1 $[M+H]^+$
57		**C15**[2.20]	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.16 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.85-4.28 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 2.93-3.09 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.70 (q, *J*=7.7 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.7 Hz, 3H); APCI *m/z* 368.1 $[M+H]^+$

58	 •HCl	Example 10; **C15**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.24 (ddd, *J*=8.5, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 4.00-4.17 (m, 4H), 3.89-3.96 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.22 (m, 1H); APCI *m/z* 366.1 $[M+H]^+$.
59		Example 10; **P2**	7.88 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.2, 3.5 Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=5.7 Hz, 2H, assumed; partially obscured by methyl signal), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.15 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.08 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.75 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H); 410.4

60		Method A; **P2**[1]	7.86 (s, 1H), 6.86 (AB quartet, J_{AB}=8.4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$=22.3 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.14 (br dd, *J*=11. 4 Hz, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.21 (tt, *J*=11.6, 3.5 Hz, 1H), 3.04 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.23 (dddd, *J*=13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1.83 (br d, *J*=13 Hz, 2H); 410.4
61		Example 10; **P2**	8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.12 (br dd, *J*=11.5, 4 Hz, 2H), 3.94 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.52 (br dd, *J*=12, 12 Hz, 2H), 3.20 (t, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.10 (tt, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 3H), 1.73 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H); APCI *m/z* 392.2 $[M+H]^+$
62		Example 10	7.94 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.0-6.3 (v br s, 1H), 4.2-4.5 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.6-3.9 (br m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.43-2.64 (br m, 2H), 2.30 (s, 3H); APCI *m/z* 416.1 $[M+H]^+$

63		Example 10; **C16**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.92-4.27 (m, 7H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H); 338.0
64		Example 10; **P3**	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$). δ 7.84 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95 (dd, *J*=5.9, 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.02 (dd, *J*=5.9, 5.6 Hz, 2H), 2.83 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 1H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 6H); 382.1

1. The amine side chain may be prepared according to C. Lamas et al., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3865-3868, followed by reduction of the imine moiety using sodium borohydride in methanol.

2. The amine side chain was prepared according to the general procedure of W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

3. The requisite (4*S*)-1,4-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine was prepared in the following manner. Reaction of **C8** at elevated temperature with trimethylboroxin in the presence of sodium carbonate and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) afforded 1,4-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine. This material was reduced using the method described for synthesis of **C9** from **C8** in Example 2; the product was subjected to supercritical fluid chromatography to separate the enantiomers (Column: Chiral Technologies, Chiralpak IC, 5 µm; Eluent: 4:1 carbon dioxide / methanol). The second-eluting enantiomer was collected and used for synthesis of Example 20. The absolute stereochemistry was arbitrarily assigned.

4. The hydrochloride salt of the product was generated using a solution of acetyl chloride in methanol.

5. 4-Iodo-2-methoxypyridine-3-carbaldehyde was converted to 1-methoxy-2,7-naphthyridine using the methods described by A. Numata et al., *Synthesis* **1999,** 306-311. Subsequent hydrogenation in acetic acid, under platinum(IV) oxide catalysis, afforded the requisite 8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine.

6. Synthesized as a mixture of Examples 31 and 32. Separation via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluent: 3:1 carbon dioxide / methanol) provided Example 31 as the first-eluting isomer and Example 32 as the second-eluting isomer.

7. Synthesized as a mixture of Examples 33 and 34. Separation via supercritical fluid chromatography (Column: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; Eluent: 3:1 carbon dioxide / methanol) provided Example 33 as the first-eluting isomer and Example 34 as the second-eluting isomer.

8. Benzyl 4-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate, which may be prepared using the general method of E. Kretzschmar and P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, was converted to benzyl 4-chloro-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate via treatment with phosphorus oxychloride. Chloride displacement with sodium ethoxide was followed by hydrogenolytic removal of the protecting group to afford the requisite 4-ethoxy-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

9. Benzyl 4-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate (see footnote 8) was reacted with sodium chloro(difluoro)acetate and cesium carbonate to generate benzyl 4-(difluoromethoxy)-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate; hydrogenolytic removal of the protecting group provided the requisite 4-(difluoromethoxy)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

10. The requisite amine may be prepared in analogous fashion to the synthesis described in footnote 8.

11. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters Atlantis dC18, 4.6 x 50 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: 5.0% to 95% B, linear over 4.0 minutes; Flow rate: 2 mL/minute.

12. Benzyl 4-chloro-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate (see footnote 8) was reacted with methylboronic acid and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) to generate benzyl 2,4-dimethyl-

7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate; hydrogenolytic removal of the protecting group provided the requisite 2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

13. In this case, the benzyloxycarbonyl protecting group was removed through use of trimethylsilyl iodide.

14. This Example was prepared using a mixture of **C50** and **C49**. The isomers of the final product were separated by HPLC (Column: Chiralcel OJ-H; Mobile phase: 3:1 carbon dioxide / methanol). Example 44 was the earlier-eluting isomer. The regiochemistry was assigned as shown, on the basis of NOE experiments.

15. The NMR data was obtained on the free base, prior to generation of the hydrochloride salt.

16. The final step in the synthesis was carried out in a microwave reactor using *N,N*-diisopropylethylamine in acetonitrile.

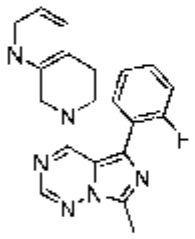
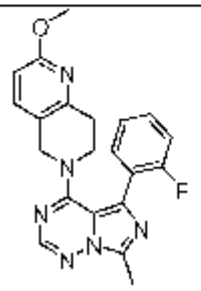
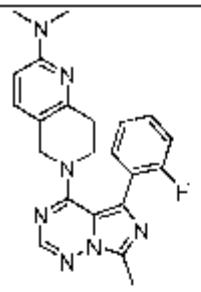
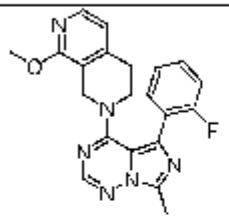
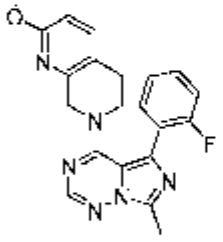
17. The final two steps in this case were carried out in a microwave reactor at 150 °C. The catalyst used in the final step was [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), and the overall yield for these two steps was less than 5%.

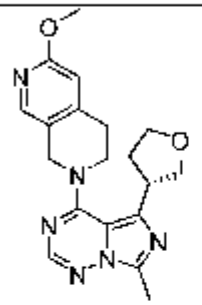
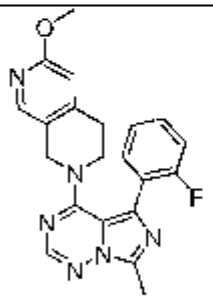
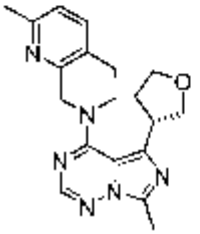
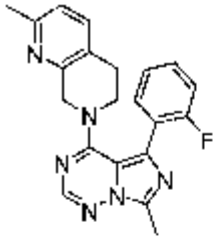
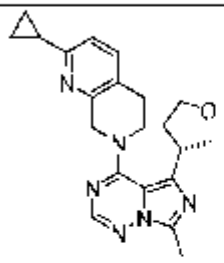
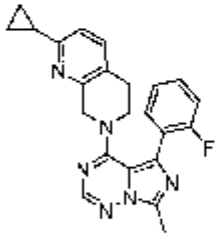
18. The amine in this case may be prepared by the method of B. T. Shireman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18,* 2103-2108, followed by removal of the *tert*-butoxycarbonyl group.

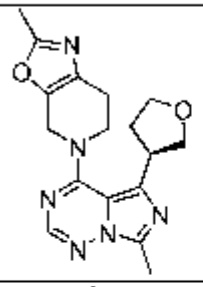
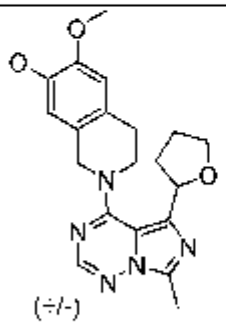
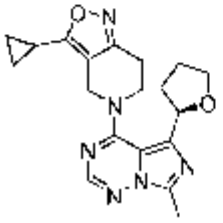
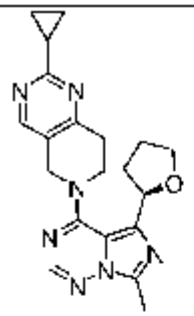
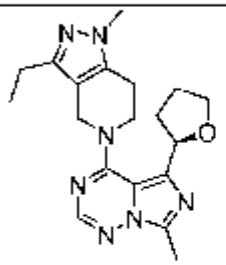
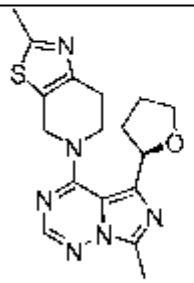
19. Conditions for analytical HPLC. Column: Waters XBridge C18, 4.6 x 50 mm, 5 μm; Mobile phase A: 0.03% ammonium hydroxide in water (v/v); Mobile phase B: 0.03% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v); Gradient: 5.0% to 95% B, linear over 4.0 minutes; Flow rate: 2 mL/minute).

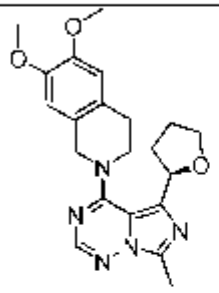
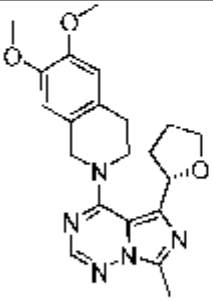
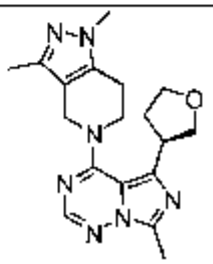
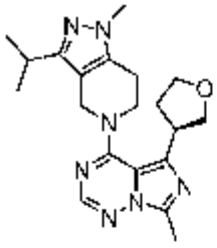
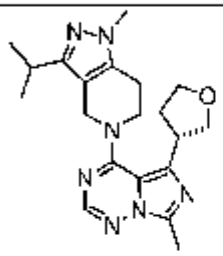
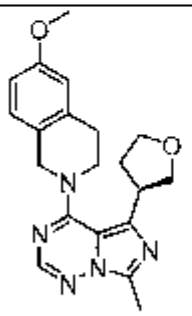
20. The final step was carried out via a condensation using benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

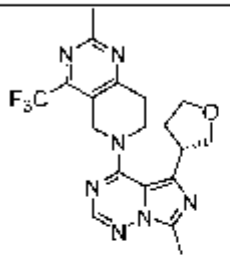
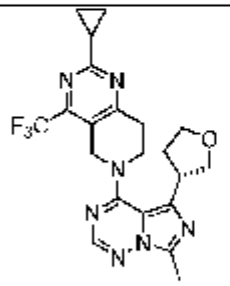
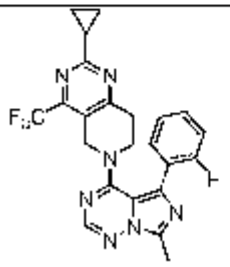
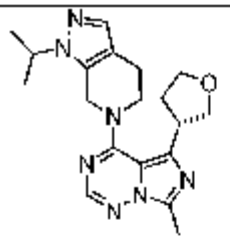
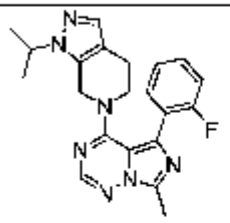
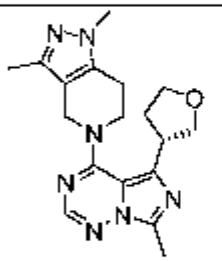
Table 7. Structures, Method of Preparation and Physicochemical Data for Examples 65 - 175.

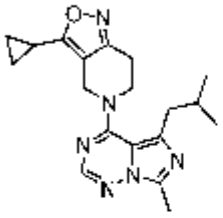
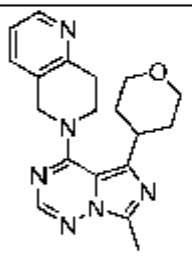
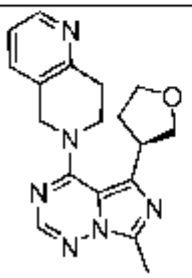
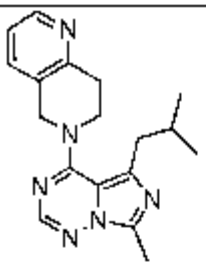
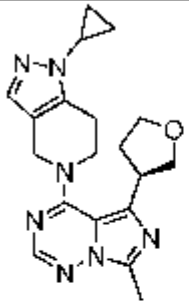
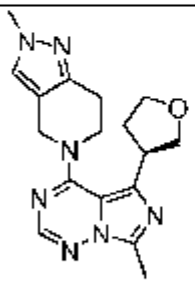
Example Number	Structure	Method of Preparation; Source of Non-commercial Starting Materials	LCMS *m/z* $[M+H]^+$
65		**C6**[1]	361.2
66		**C6**[1]	391.1
67		**C6**[1,2]	404.2
68		**C6**[1,3]	391.1
69		**C6**[1]	391.2

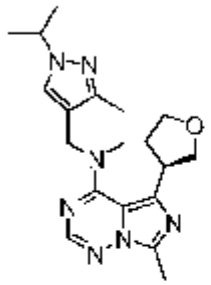
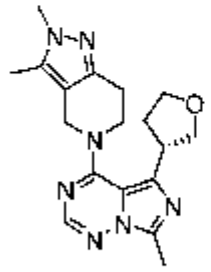
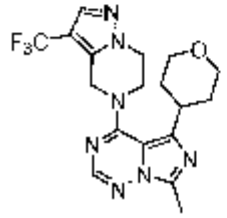
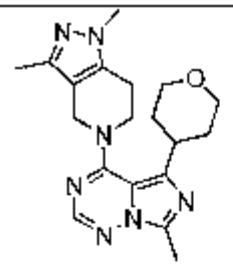
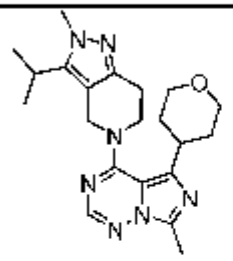
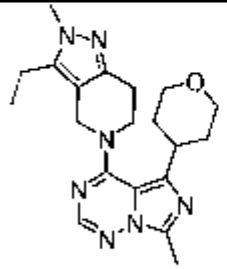
70		Example 6	367.3
71		**C6**[1]	391.0
72		Example 6	351.1
73		Example 6; **C6**	375.1
74		Example 6[4]	377.1
75		Example 6; **C6**[4]	401.0

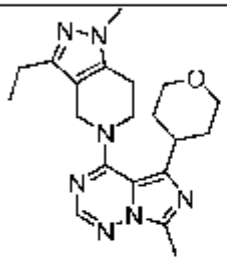
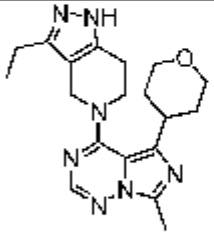
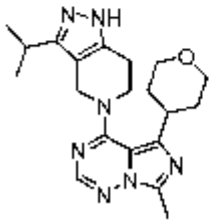
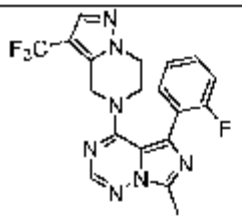
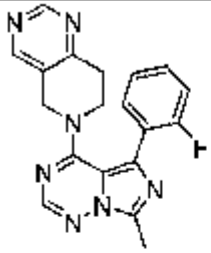
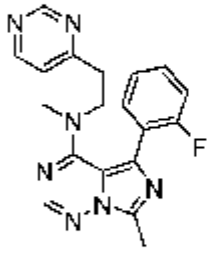
76		Example 10; **C16**	341.1
77	 (+/-)	**C54**[5,6]	396.0
78		**C57**[7]; **C30**[5]	367.1
79		**C57**[7,5]	378.2
80		**C57**[7,5,8]	368.2
81		**C57**[7,5]	357.1

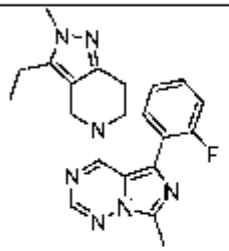
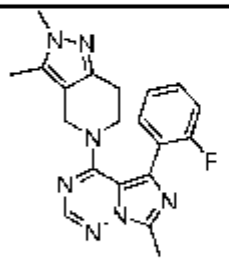
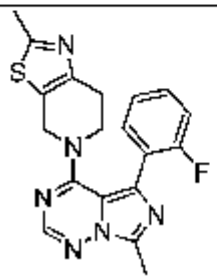
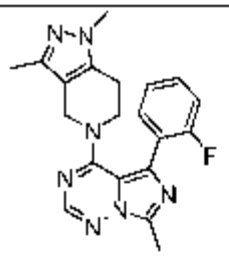
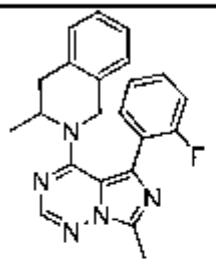
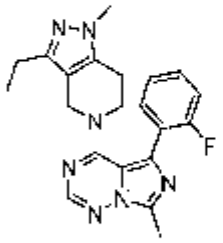
82		**C57**[7.5]	396.2
83		**C56**[7.5,6]	396.2
84		Example 10; **C16**[8]	354.1 (APCI)
85		Example 10; **C16**[8]	382.1 (APCI)
86		Example 10; **C17**[8]	382.1 (APCI)
87		Example 10; **C16**	366.1 (APCI)

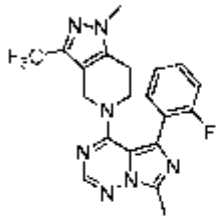
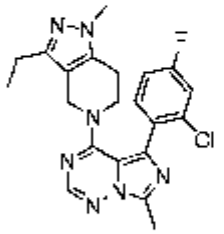
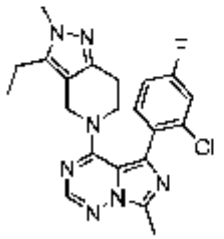
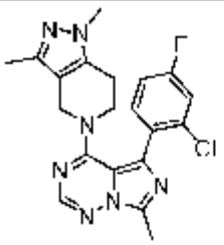
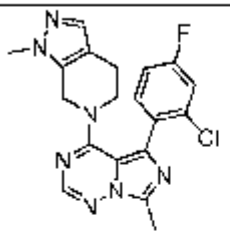
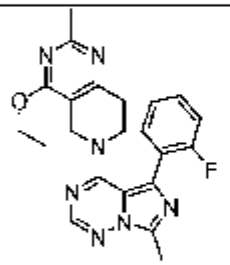
88		Example 6[g]	420.1
89		Example 6[g]	446.1
90		Example 6; **C6**[g]	470.0
91		Example 2; **C17**	368.2
92		Example 2	392.2
93		Example 10; **C17**[g]	354.4

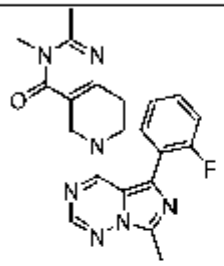
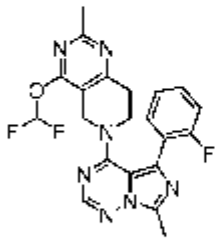
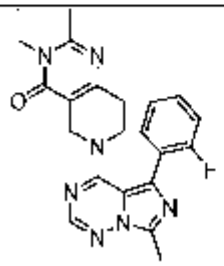
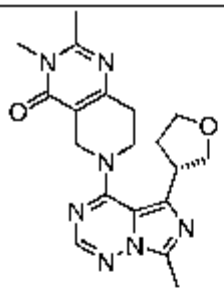
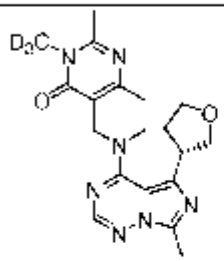
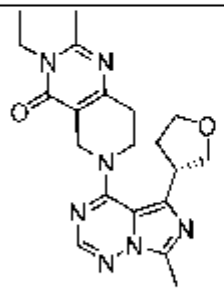
94		Example 10; **P3, C30**	353.1
95		Example 10; **P2**	351.1
96		Example 3; **C16**	336.7 (APCI)
97		Example 3; **P3**	322.8 (APCI)
98		Example 10; **C16**[13]	366.1 (APCI)
99		Example 10; **C16**	340.2 (APCI)

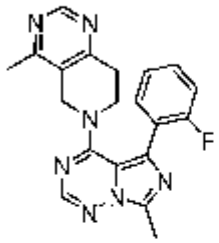
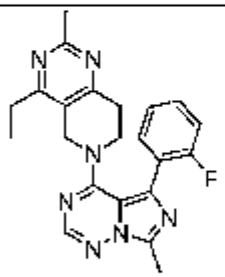
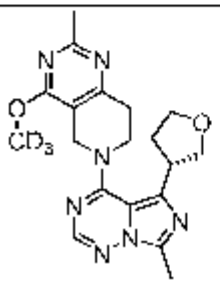
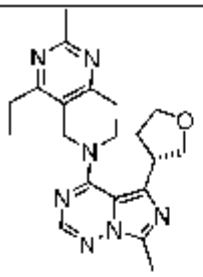
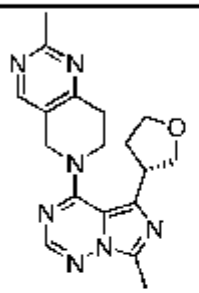
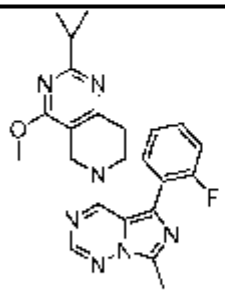
100		Example 10; **C16**[11]	368.3 (APCI)
101		**C15**[12,8]	354.2
102		Method A: **P2, P1**	408.1
103		Method A; **P2**[8]	368.2
104		Method A; **P2**[8]	396.2
105		Method A; **P2**[8]	382.2

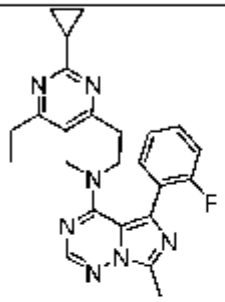
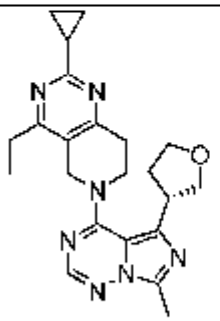
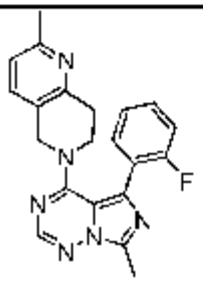
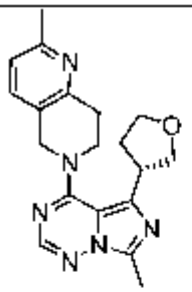
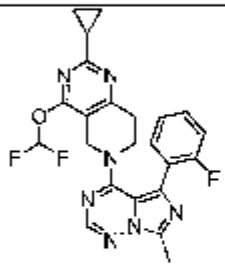
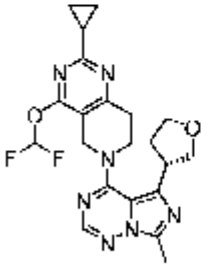
106		Example 10; **P2**[8]	382.2 (APCI)
107		Method A; **P2**[8]	368.2
108		Method A; **P2**[8]	382.2
109		Method C; **C6, P1**	418.2
110		Method C; **C6**	362.1
111		Example 2	376.4

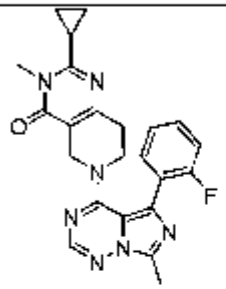
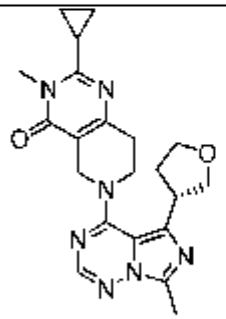
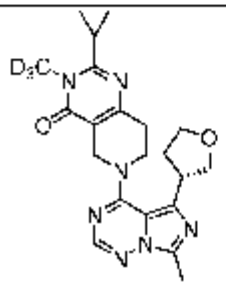
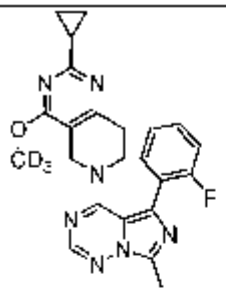
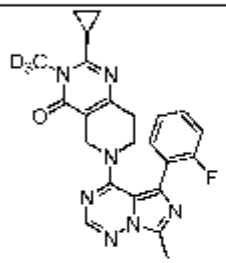
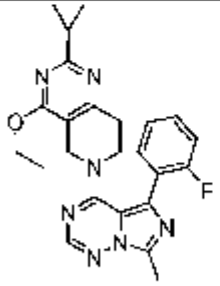
112		Method C; **C6**[3]	392.2
113		Method C; **C6**[3]	378.2
114		Method C; **C6**	381.2
115		Method C; **C6**[8]	378.2
116		Method C; **C6**	374.2
117		Method C; **C6**[8]	392.2

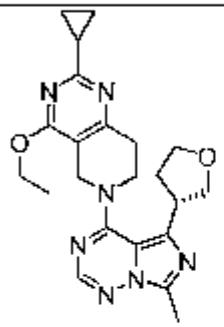
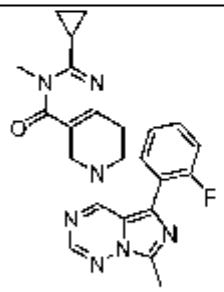
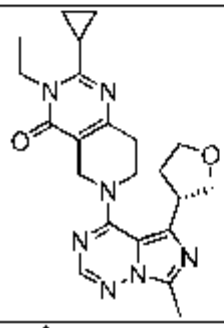
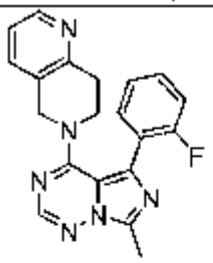
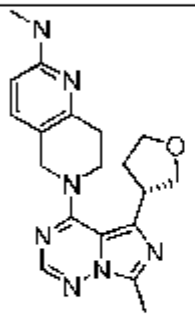
118		Example 6; **C6**[8]	432.2
119		Method C[13,8]	426.1, 428.1
120		Method C[13,8]	426.1, 428.1
121		Method C[13,8]	412.1, 414.1
122		Method C; **C9**[13]	398.1, 400.1
123		Method B: **C6**[14]	420.1

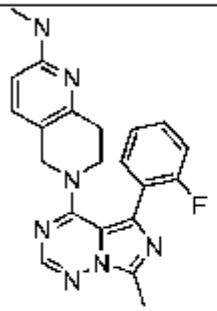
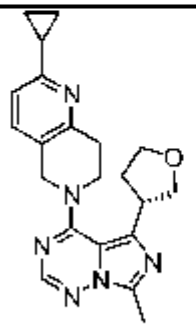
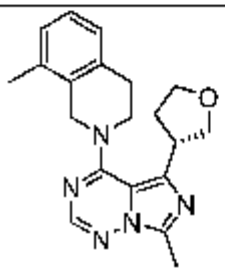
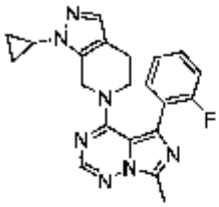
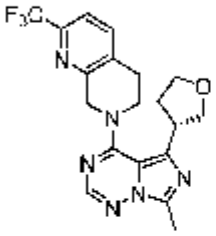
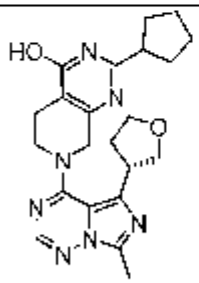
124		Method B; **C6**[15]	406.1
125		Method B; **C6**[16]	442.1
126		Method B; **C6**[15]	420.1
127		Method B; **C17**[15]	382.1
128		Method B; **C17**[15]	385.2
129		Method B; **C17**[15]	396.1

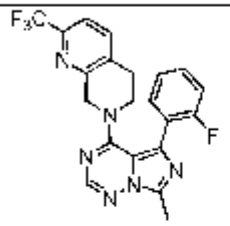
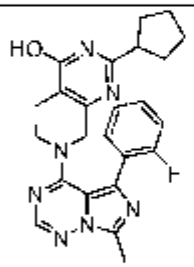
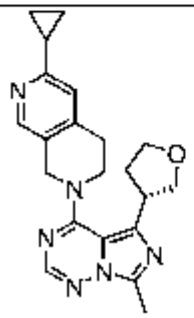
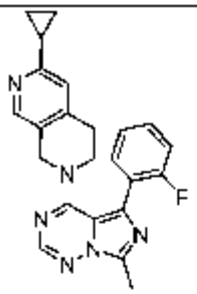
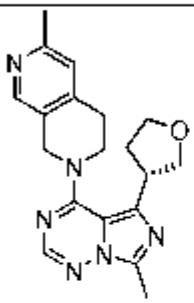
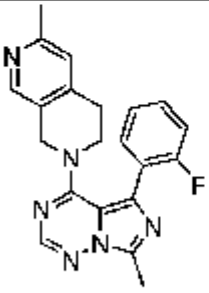
130		Method B; **C6**[17]	390.2
131		Method B; **C6**[18]	404.2
132		Method B; **C17**[14]	385.3
133		Method B; **C17**[18]	380.3
134		Example 2; **C17**	352.2
135		Example 2; **C6**[14]	432.1

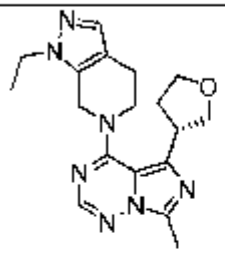
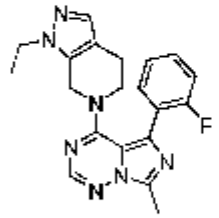
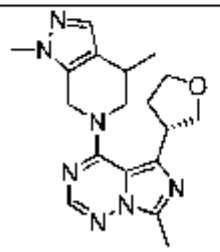
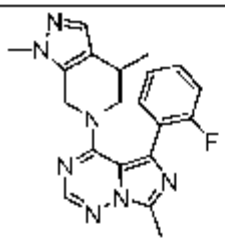
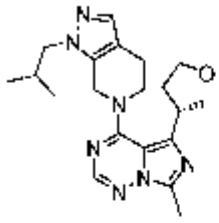
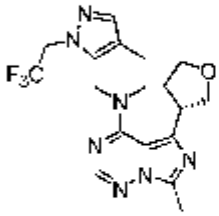
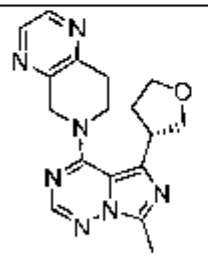
136		Example 2; **C6**[19]	430.2
137		Example 2; **C17**[19]	406.3
138		Example 2; **C6**	375.3
139		Example 2; **C17**	351.3
140		Example 2; **C6**[16]	468.1
141		Example 2; **C17**[16]	444.3

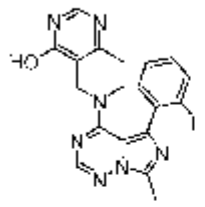
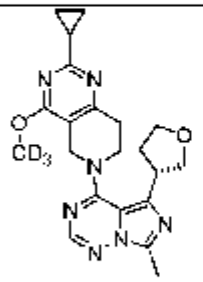
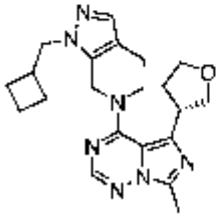
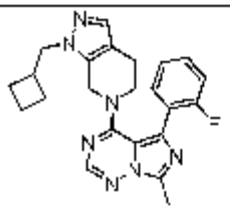
142		Example 2; **C6**[15]	432.1
143		Example 2; **C17**[15]	408.2
144		Example 2; **C17**[15]	411.1
145		Example 2; **C6**[15]	435.1
146		Example 2; **C6**[15]	435.1
147		Example 2; **C6**[15]	446.1

148		Example 2; **C17**[15]	422.1
149		Example 2; **C6**[15]	446.1
150		Example 2; **C17**[15]	422.1
151		Example 2; **C6**	361.1
152		**C17**[1.20]	366.2

153		**C6**[1,23]	390.1
154		**C17**[1,21]	377.2
155		Example 2; **C17**	350.3
156		**C6, C27**[1]	390.1
157		Example 2; **C17**	405.1
158		Example 2; **C17**[14]	422.1

159		Example 2; **C6**	429.0
160		Example 2; **C6**[14]	446.1
161		Example 2; **C17**[21]	377.1
162		Example 2; **C6**[2']	401.0
163		Example 2; **C17**[21]	351.1
164		Example 2; **C6**[2']	375.0

165		Example 2; **C17**	354.1
166		Example 2; **C6**	378.0
167		Example 6; **C17**[22]	354.1
168		Example 6; **C6**[22]	378.0
169		Example 2; **C17**	382.1
170		Example 6: **C17**[23]	408.1
171		Example 6; **C17**	338.2

172		Example 1; **C6**	378.2
173		Example 2; **C17**[15]	411.1
174		Example 2; **C17**	394.2
175		Example 2; **C6**	418.3

1. The final coupling was carried out using cesium carbonate in dimethyl sulfoxide at 50 °C.

2. *N,N*-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-amine was prepared via reaction of 6-benzyl-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine with dimethylamine, followed by hydrogenation to remove the protecting group.

3. See footnote 5 in Table 6.

4. 2-Chloro-1,7-naphthyridine was subjected to a Suzuki reaction with cyclopropylboronic acid; the product was reacted with benzyl bromide, and then reduced with sodium borohydride to afford 7-benzyl-2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine. Protecting group removal with 1-chloroethyl carbonochloridate provided 2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine.

5. The coupling was carried out in a microwave reactor using *N,N*-diisopropylethylamine in acetonitrile.

6. The 7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-one was converted to the corresponding triazole with phosphorus oxychloride.

7. The absolute stereochemistry of this intermediate or its precursor was arbitrarily assigned.

8. The amine side chain was, or may be, prepared according to the general procedure of W. T. Ashton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2253-2258.

9. Reaction of *tert*-butyl 4-oxo-3-(trifluoroacetyl)piperidine-1-carboxylate with the appropriate amidine, followed by protecting group removal, afforded the 2-substituted-4-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

10. A mixture of **C46** and **C47** was deprotected and used in synthesis of this Example. Regioisomers of the final product were separated via silica gel chromatography.

11. *tert*-Butyl (3*E*)-3-[(dimethylamino)methylidene]-4-oxopiperidine-1-carboxylate was condensed with propan-2-ylhydrazine; removal of the protecting group provided 2-(propan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine.

12. The final step was carried out via a condensation using benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate and *N,N*-diisopropylethylamine.

13. 5-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine was prepared in similar fashion to **C6** in Example 1, by employing 2-bromo-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethanone.

14. Benzyl 4-hydroxy-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate, which may be prepared using the general method of E. Kretzschmar and P. Meisel, *Pharmazie* **1988,** *43*, 475-476, was converted to benzyl 4-chloro-2-methyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate via treatment with phosphorus oxychloride. Chloride displacement with the appropriate sodium alkoxide was followed by hydrogenolytic removal of the protecting group to afford the requisite 4-alkoxy-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine. Related compounds with other alkyl groups at the 2-position may be prepared in similar fashion.

15. Benzyl 4-hydroxy-2-alkyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate (see footnote 14) was reacted with cesium carbonate and the appropriate alkyl halide; benzyloxycarbonyl removal the provided the requisite amine.

16. Benzyl 4-hydroxy-2-alkyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate (see footnote 14) was reacted with sodium chloro(difluoro)acetate and cesium carbonate, followed by protecting group removal, to afford the amine.

17. See footnote 12 in Table 6.

18. Benzyl 4-oxo-3-propanoylpiperidine-1-carboxylate, prepared in similar manner to **C28** in Example 6, was condensed with ethanimidamide hydrochloride; deprotection afforded the requisite 4-ethyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine.

19. Benzyl 4-chloro-2-cyclopropyl-7,8-dihydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine-6(5*H*)-carboxylate, which was made using the general route described in footnote 14, was reacted with ethylmagnesium bromide under [1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]dichloronickel(II) catalysis. Upon deprotection, the requisite 2-cyclopropyl-4-ethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine was isolated.

20. 6-Benzyl-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine was reacted with methylamine: deprotection afforded *N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-amine.

21. A Suzuki reaction between 6-benzyl-2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine and the appropriate boronic acid, followed by deprotection, provided the 2-substituted-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine. Similar chemistry was employed for other regioisomers.

22. See footnote 3 in Table 6.

23. 1*H*-Pyrazolo[3,4-*c*]pyridine was alkylated with 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane, then reduced via hydrogenation over platinum(IV) oxide to afford 1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridine.

Example 176

Inhibition of PDE10 Enzymatic Activity

The ability of a compound to inhibit PDE10 enzymatic activity can be demonstrated by any number of assays that are known in the art. The products of Examples 1-175 were tested in the assay described below.

PDE10 activity was measured using a scintillation assay (SPA-based method) similar to that previously described by Seeger, T.F. et al , Brain Research 985 (2003) 113-126. The compounds' relative activity as PDE10 inhibitors was investigated by assaying a fixed amount of enzyme in the presence of the test compound and low substrate concentration (cAMP) such that an IC_{50} could be determined. More specifically, this assay uses a Scintillation Proximity Assay (SPA) to measure the inhibition of rat[1] and human recombinant[2] PDE10 enzyme activity by compounds in vitro (preparation of enzymes described below). The assay is performed in a 384-well format with 50 µL assay buffer (50 mM TRIS pH 7.5; 1.3 mM $MgCl_2$; 0.01% Brij) containing enough PDE10 to convert ~20% of 20 nM ^{3}H-cAMP, and a range of inhibitors. Reactions are incubated for 30 minutes at 25 °C. The addition of 20 µL of 8 mg/ml yttrium silicate SPA beads (PerkinElmer) stops the reaction. The plates are sealed (TopSeal, PerkinElmer) and the beads are allowed to settle for 8 hrs, after which they are read on the Trilux Microbeta overnight.

[1]Rat enzyme preparation:

Rat PDE10 coding sequence (amino acids 24 to 794 from the sequence with accession number NM_022236.1) was amplified from total rat brain RNA and cloned into the baculovirus expression vector pFastBac (Invitrogen) engineered to include a C-terminal His6 affinity tag to aid in purification as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. The recombinant Bacmid was isolated and used to transfect sf9 insect cells to generate a viral stock. To generate cell paste for purification, sf21 cells were infected with the virus stock and cells were harvested 72 hours after infection as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Insect cell paste was lysed and after centrifugation, the supernatant was chromatographed on

Ni-NTA agarose (Qiagen) followed by Mono Q (GE Healthcare Life Sciences) as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126.

[2]Human enzyme preparation:

Human PDE10A coding sequence (amino acids 21 to 797 from the sequence with accession number NP_001124162.1) was synthesized using codon optimization for insect expression and cloned into the baculovirus expression vector pFastBac (Invitrogen) engineered to include a N-terminal His6 affinity tag to aid in purification as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. The recombinant Bacmid was isolated and used to transfect sf9 insect cells to generate a viral stock. To generate cell paste for purification, sf21 cells were infected with the virus stock and cells were harvested 72 hours after infection as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Insect cell paste was lysed and after centrifugation, the supernatant was chromatographed on Ni-NTA agarose (Qiagen) as described in Seeger, T.F. et al., Brain Research 985 (2003) 113-126. Ni-NTA agarose eluting fractions containing PDE10A were chromatographed on Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) in 50 mM Tris HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 10% glycerol, 2 mM TCEP, 1.5 mM benzamidine, EDTA-free protease inhibitors (Roche), and 5 μM E-64.

The following results were obtained:

Table 8. Biological Activity of Examples 1 - 175.

Example Number	Rat PDE10 IC_{50} (nm)[a]	Human PDE10A IC_{50} (nm)[a]	IUPAC Name
1	4.23[b]	5.93[b]	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
2	2.95[b]	3.28	5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

3	0.607[b]	0.785[b]	7-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
4	0.205	0.0386	8-(2-fluoroethoxy)-7-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
5	0.299	0.427	4-(1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
6	0.364[b]	0.406[b]	4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
7	8.44	N.D.[d]	6-[5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-cyclopropyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
8	2.36[b]	3.41[b]	7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
9	0.892[c]	1.14[b]	4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
10	0.560[b]	N.D.	4-(3-isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

11	0.174[b]	0.265	4-(2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
12	0.194[b]	0.257[b]	4-(3-cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
13	N.D.	7.59[b]	7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
14	1.62	N.D.	6,7-dimethoxy-2-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, hydrochloride salt
15	0.716[b]	N.D.	6,7-dimethoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, hydrochloride salt
16	6.55	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine, hydrochloride salt
17	<0.240	N.D.	7,8-dimethoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
18	0.147[b]	0.486[b]	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, hydrochloride salt

19	2.04[b]	2.75	2-methoxy-7-[7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
20	1.72[b]	2.51[b]	4-[(4*S*)-1,4-dimethyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
21	0.510[b]	0.876[b]	4-(3-isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
22	5.20	N.D.	2-cyclopropyl-6-[7-methyl-5-(tetrahydrofuran-2-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine, hydrochloride salt
23	<5.55[b]	2.53	7-methyl-4-(2-methyl-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, hydrochloride salt
24	<3.29[b]	N.D.	2-cyclopropyl-6-[7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
25	1.12	1.41	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-3-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
26	<2.26[b]	N.D.	4-(2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

27	0.617	0.891	2-methoxy-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
28	0.236	0.582	8-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
29	0.307	0.384[b]	3-methoxy-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
30	3.52	N.D.	7-methyl-4-[3-(propan-2-yl)-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
31	3.73[b]	N.D.	4-(3-ethyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
32	3.74[b]	N.D.	4-(3-ethyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
33	23.3	N.D.	7-methyl-4-(3-methyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
34	16.5	N.D.	7-methyl-4-(3-methyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,5-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

35	0.123[b]	0.275	4-ethoxy-2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
36	0.440	N.D.	4-(difluoromethoxy)-2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
37	0.177	0.277	4-methoxy-2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
38	1.78	2.92	2,4-dimethyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
39	0.193[b]	N.D.	2-cyclopropyl-4-methoxy-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
40	0.442	0.98	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
41	<0.175	N.D.	2-cyclopropyl-4-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
42	<3.23	N.D.	2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

43	0.465[b]	N.D.	5-(2-fluorophenyl)-4-(3-isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
44	0.102[b]	0.11	4-(3-cyclopropyl-2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
45	3.84	N.D.	4-(3-isopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydrofuran-2-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, hydrochloride salt
46	1.98	N.D.	4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydroisoxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
47	0.758[h]	1.42	6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
48	<1.00	N.D.	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-isobutyl-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
49	2.70	N.D.	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-(3-methoxyphenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
50	2.25	3.27	7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]-4-[3-(trifluoromethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-5(4*H*)-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
51	13.5	N.D.	6,7-dichloro-2-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

52	0.101[c]	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ol, trifluoroacetate salt
53	1.79	N.D.	4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
54	4.52	N.D.	4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-isobutyl-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
55	2.19	N.D.	2-cyclopropyl-6-(5-isobutyl-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
56	5.34	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine, hydrochloride salt
57	0.364[b]	13.8	4-(3-ethyl-2-methyl-2.4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, hydrochloride salt
58	<1.16	1.12[b]	6-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, hydrochloride salt
59	3.10[b]	N.D.	6,7-dimethoxy-2-[7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
60	1.35[b]	N.D.	7,8-dimethoxy-2-[7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

61	<3.52[b]	N.D.	2-cyclopropyl-6-[7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
62	3.87[b]	N.D.	6,7-dimethoxy-2-[7-methyl-5-(2-methylphenyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
63	133[b]	N.D.	6-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine, hydrochloride salt
64	1.18	N.D.	2-(5-isobutyl-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
65	2.98	N.D.	7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
66	2.60	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
67	0.325	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-*N*,*N*-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-amine
68	0.895	N.D.	2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
69	7.30	N.D.	7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
70	1.52[b]	1.95	6-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine

71	3.41	5.77[b]	2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
72	0.255	0.539[b]	2-methyl-7-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
73	6.81	N.D.	7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
74	0.0896	0.211	2-cyclopropyl-7-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
75	3.56	6.03	2-cyclopropyl-7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
76	22.9	N.D.	7-methyl-4-(2-methyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
77	30	N.D.	6,7-dimethoxy-2-[7-methyl-5-(tetrahydrofuran-2-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
78	3.89[c]	N.D.	4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
79	11.2[c]	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

80	17.6[c]	N.D.	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
81	9.73[c]	N.D.	7-methyl-4-(2-methyl-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-5(4*H*)-yl)-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
82	37.2[c]	N.D.	6,7-dimethoxy-2-{7-methyl-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
83	29.7[c]	N.D.	6,7-dimethoxy-2-{7-methyl-5-[(2*S*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
84	8.10	N.D.	4-(1,3-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
85	0.556[b]	0.182	7-methyl-4-[1-methyl-3-(propan-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
86	0.132[b]	0.0444	7-methyl-4-[1-methyl-3-(propan-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
87	1.26[c]	N.D.	6-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

88	1.56	3.64	2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-4-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
89	0.561	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-4-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
90	3.09	4.55[c]	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
91	0.793[c]	0.61[b]	7-methyl-4-[1-(propan-2-yl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
92	0.997[c]	0.664	5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-[1-(propan-2-yl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
93	0.761[b]	N.D.	4-(1,3-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
94	2.89	N.D.	4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-(2-methylpropyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
95	10.1	8.82	6-[7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
96	5.20	4.8	6-{7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine

97	9.05[c]	N.D.	6-[7-methyl-5-(2-methylpropyl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
98	11.6[b]	N.D.	4-(1-cyclopropyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
99	6.52	N.D.	7-methyl-4-(2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
100	23.0	N.D.	7-methyl-4-[2-(propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]-5-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
101	0.283	N.D.	4-(2,3-dimethyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
102	3.94	N.D.	7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-4-[3-(trifluoromethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-5(4*H*)-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
103	5.13[b]	N.D.	4-(1,3-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
104	1.08[b]	N.D.	7-methyl-4-[2-methyl-3-(propan-2-yl)-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

105	1.88[b]	N.D.	4-(3-ethyl-2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
106	1.44[b]	N.D.	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
107	0.959[b]	N.D.	4-(3-ethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
108	0.902	N.D.	7-methyl-4-[3-(propan-2-yl)-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
109	1.73	N.D.	5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-[3-(trifluoromethyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-5(4*H*)-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
110	20.0	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
111	6.85[b]	18.6	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
112	0.147	N.D.	4-(3-ethyl-2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
113	0.638	N.D.	4-(2,3-dimethyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
114	1.49	N.D.	5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(2-methyl-6,7-dihydro[1,3]thiazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

115	0.834	N.D.	4-(1,3-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
116	8.01[c]	N.D.	2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
117	0.336	N.D.	4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
118	0.943[b]	1.28[b]	5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-[1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
119	0.519	N.D.	5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-4-(3-ethyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
120	0.233	N.D.	5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-4-(3-ethyl-2-methyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
121	1.35	N.D.	5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-4-(1,3-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
122	2.65	N.D.	5-(2-chloro-4-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
123	1.43	N.D.	4-ethoxy-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

124	2.71	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
125	6.4	N.D.	4-(difluoromethoxy)-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
126	1.19	N.D.	3-ethyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
127	0.484	N.D.	2,3-dimethyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
128	0.367	1.62	2-methyl-3-($^{2}H_3$)methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
129	0.0998	N.D.	3-ethyl-2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
130	1.65	2.34	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
131	0.456	0.573	4-ethyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

132	0.174	0.346	2-methyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
133	0.370	0.625	4-ethyl-2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
134	2.44	4.51	2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
135	1.04	1.00[b]	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
136	0.265	N.D.	2-cyclopropyl-4-ethyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
137	0.095[b]	0.0777[b]	2-cyclopropyl-4-ethyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
138	0.49	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
139	0.270	0.279[b]	2-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
140	1.50	N.D.	2-cyclopropyl-4-(difluoromethoxy)-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

141	0.142	N.D.	2-cyclopropyl-4-(difluoromethoxy)-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
142	0.815	1.31[b]	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
143	0.106	0.219	2-cyclopropyl-3-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
144	0.0837	N.D.	2-cyclopropyl-3-($^2H_3$)methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
145	0.541	N.D.	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-4-[($^2H_3$)methyloxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
146	1.14	N.D.	2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-3-($^2H_3$)methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
147	9.98	N.D.	2-cyclopropyl-4-ethoxy-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
148	0.125	0.166	2-cyclopropyl-4-ethoxy-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine

149	0.497	N.D.	2-cyclopropyl-3-ethyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
150	0.0697	N.D.	2-cyclopropyl-3-ethyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one
151	1.01	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
152	<0.13[b]	0.333	*N*-methyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-amine
153	0.436	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-*N*-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-2-amine
154	0.144	N.D.	2-cyclopropyl-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine
155	0.171	N.D.	8-methyl-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
156	0.905	1.00	4-(1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
157	0.196	0.295	7-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine

158	0.227	N.D.	2-cyclopentyl-7-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol
159	9.70	21.2	7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-2-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridine
160	3.76	N.D.	2-cyclopentyl-7-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol
161	0.163	0.468	6-cyclopropyl-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
162	2.16	5.21	6-cyclopropyl-2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
163	1.19	1.78	6-methyl-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
164	3.32	5.92	2-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridine
165	0.766	1.02	4-(1-ethyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
166	0.435	0.801	4-(1-ethyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

167	4.47	4.11[b]	4-(1,4-dimethyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
168	6.10	3.96	4-(1,4-dimethyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
169	0.367[c]	0.755[b]	7-methyl-4-[1-(2-methylpropyl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
170	1.94[c]	2.55[b]	7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]-4-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]imidazo[5.1-*f*][1,2,4]triazine
171	2.55	N.D.	6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*b*]pyrazine
172	11.3	N.D.	6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ol
173	0.136	N.D.	2-cyclopropyl-4-[($^2H_3$)methyloxy]-6-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine
174	0.359	0.345	4-[1-(cyclobutylmethyl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine
175	0.878	1.94	4-[1-(cyclobutylmethyl)-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl]-5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine

a. Values represent the geometric mean of 2 - 4 determinations, unless otherwise indicated.

b. Value represents the geometric mean of ≥5 determinations.

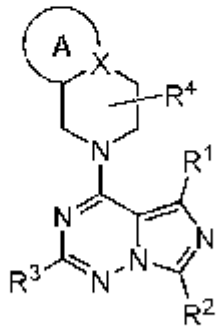
c. Value represents a single determination.

d. N.D. means not determined

Claims

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in which:

A, along with X and the carbon atom to which it is attached, forms a (C_6-C_{10})aryl or a 5- to 10-membered heteroaryl moiety, in which said aryl or heteroaryl moiety is optionally substituted with up to 4 substituents, each independently selected from the group consisting of

C_3-C_6 cycloalkyl, oxo, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, hydroxy, cyano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_6)cycloalkyl, a 4- to 6-membered heterocyclic moiety, phenyl, and benzyl;

X is represented by N or C;

R^1 is represented by C_1-C_6 alkyl, (C_6-C_{10})aryl or a 5- to 6-membered heterocyclic moiety, in which said alkyl, aryl or heterocyclic moiety may be optionally substituted with up to 4 substituents, each independently selected from the group consisting of halogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, hydroxy, cyano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, and -C(O)-OR^5;

R^2 and R^3 are each independently represented by hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, or optionally substituted C_1-C_6 alkoxy;

R^4, if present, is optionally represented by up to 2 substituents, each independently selected from the group consisting of fluoro, hydroxy, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, or optionally substituted C_1-C_6 alkoxy, and;

R^5 and R^6 are each optionally and independently represented by hydrogen or C_1-C_6 alkyl.

2. A compound. or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 in which R^2 is methyl.

3. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1 or 2 in which R^3 is hydrogen.

4. A compound. or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 2 or 3 in which R^1 is represented by phenyl, which may be optionally substituted.

5. A compound. or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 4, in which said phenyl ring is substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, fluoro, methoxy, and chloro.

6. A compound. or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 2 or 3 in which R^1 is tetrahydrofuran.

7. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 6 in which said tetrahydrofuran is unsubstituted.

8. A compound. or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 1, 2, or 3 in which R^1 is tetrahydropyran.

9. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 8, in which said tetrahydropyran is unsubstituted.

10. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 9 in which A, along with X and the carbon atom to which it is attached, forms a phenyl ring.

11. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 9 in which A, along with X and the carbon atom to which it is attached, forms a heteroaryl moiety.

12. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 11 in which said heteroaryl moiety contains at least one nitrogen atom.

13. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 11 in which said heteroaryl moiety is selected from the group consisting of pyridine, pyridazine, pyrimidine, and pyrazine.

14. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 11 in which said heteroaryl moiety is selected from the group consisting of pyrrole, pyrazole, imidazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, and thiazole.

15. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 10 in which said phenyl ring is substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, methoxy, chloro, fluoro, 2-fluoroethoxy, cyano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2, and trifluoromethyl.

16. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to claim 11 in which said heteroaryl is substituted with one or more substituents selected from the group consisting of methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, difluoromethoxy, methoxy, isopropyl, cyclopropyl, oxo, hydroxy, ethoxy, phenyl, 2-trifluoroethyl, dimethylamino, cyclobutylmethyl, methylamino, and cyclopentyl.

17. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1-16 in which R^4 is absent.

18. A compound selected from the group consisting of:

i) 4-(3-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,2]oxazolo[4,3-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

ii) 4-(2-cyclopropyl-2,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

iii) 4-(3-cyclopropyl-1-methyl-1,4,6,7-tetrahydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-5-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

iv) 2-cyclopropyl-6-[5-(2-fluorophenyl)-7-methylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine,

v) 4-(2-cyclopropyl-6,7-dihydro[1,3]oxazolo[5,4-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

vi) 8-(2-fluoroethoxy)-7-methoxy-2-{7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline,

vii) 5-(2-fluorophenyl)-7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

viii) 7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine,

ix) 4-(1-cyclopropyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-7-methyl-5-[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine, and;

x) 7-methyl-4-(1-methyl-1,4,5,7-tetrahydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazine.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound, or a pharmaceutically acceptable salt, according to any one of claims 1-18 in association with one, or more, pharmaceutical excipients.

20. A compound according to any one of claims 1-18 for use as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/060945

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/114222 A1 (PFIZER [US]; CHAPPIE THOMAS ALLEN [US]; HUMPHREY JOHN MICHAEL [US]; VE) 30 August 2012 (2012-08-30) pages 1-13; table 1	1-20
A	WO 2011/110545 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BARTOLOME-NEBREDA JOSE MANUEL [ES]; CON) 15 September 2011 (2011-09-15) pages 1-6; table 1	1-20
A	WO 2011/051342 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; PASTOR-FERNANDEZ JOAQUIN [ES]; BARTOLOM) 5 May 2011 (2011-05-05) pages 1-6; table 1	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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 application or patent 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
18 June 2014	11/07/2014

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	Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2014/060945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012114222 A1	30-08-2012	AR 085304 A1	18-09-2013
		CA 2825699 A1	30-08-2012
		CN 103391941 A	13-11-2013
		CO 6751271 A2	16-09-2013
		CR 20130371 A	18-09-2013
		DO P2013000194 A	31-01-2014
		EA 201390971 A1	28-02-2014
		EP 2681218 A1	08-01-2014
		JP 2014506589 A	17-03-2014
		KR 20130132612 A	04-12-2013
		MA 34922 B1	01-02-2014
		PE 02362014 A1	14-03-2014
		SG 192576 A1	30-09-2013
		TW 201247673 A	01-12-2012
		US 2012214791 A1	23-08-2012
		US 2014066622 A1	06-03-2014
		UY 33916 A	28-09-2012
		WO 2012114222 A1	30-08-2012
WO 2011110545 A1	15-09-2011	AR 080754 A1	09-05-2012
		AU 2011226174 A1	13-09-2012
		CA 2790571 A1	15-09-2011
		CN 102791713 A	21-11-2012
		CO 6602133 A2	18-01-2013
		EA 201290878 A1	29-03-2013
		EP 2545055 A1	16-01-2013
		JP 2013521320 A	10-06-2013
		KR 20120125656 A	16-11-2012
		NZ 601931 A	31-01-2014
		SG 183524 A1	27-09-2012
		TW 201200519 A	01-01-2012
		US 2012329792 A1	27-12-2012
		WO 2011110545 A1	15-09-2011
WO 2011051342 A1	05-05-2011	AR 078841 A1	07-12-2011
		AU 2010311511 A1	10-05-2012
		CA 2778949 A1	05-05-2011
		CN 102596961 A	18-07-2012
		CO 6531468 A2	28-09-2012
		EA 201290244 A1	30-01-2013
		EP 2493889 A1	05-09-2012
		JP 2013509375 A	14-03-2013
		KR 20120102667 A	18-09-2012
		NZ 599597 A	31-05-2013
		TW 201127840 A	16-08-2011
		US 2011269752 A1	03-11-2011
		US 2012220581 A1	30-08-2012
		WO 2011051342 A1	05-05-2011

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruíz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Echeona

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER INC.

domiciled in

domiciliado en

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

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in **Patents for Inventions, Utility Models, Industrial Designs, or any other intellectual property right** Republic of Colombia, 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 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.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Diseños Industriales, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** en la República de Colombia, 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 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.

Signature/Firma:

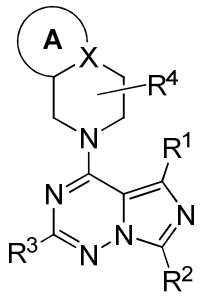
Date/Fecha: 16 December 2014

City,Country/Ciudad,País: New York, NY, USA

NO LEGALIZATION IS REQUIRED

RESUMEN

La presente invención se refiere a una nueva clase de derivados de triazina, como se describen en la siguiente Fórmula I, en donde A, X, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente, y al uso de los compuestos como inhibidores de PDE10.



I