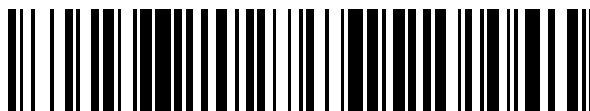


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 360**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2011 PCT/US2011/052399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12040230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2011 E 11761793 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2619208**

54 Título: **Compuestos de imidazotriazinona**

30 Prioridad:

**20.09.2010 US 384694 P**

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

**27.04.2017**

73 Titular/es:

**IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
301 Binney Street  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**RIPKA, AMY;  
SHAPIRO, GIDEON;  
CHESWORTH, RICHARD y  
KOENIG, GERHARD**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 610 360 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de imidazotriazinona

### 5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/384.694, presentada el 20 de septiembre de 2010.

### 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de enzimas con 11 miembros codificados por 21 genes que regulan la señalización intracelular con nucleótidos cíclicos (es decir, monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc)). Las PDE contienen un dominio regulador N-terminal variable y un  
15 dominio catalítico C-terminal altamente conservado y difieren en su especificidad de sustrato, expresión y localización en compartimentos celulares y tisulares, incluyendo el SNC. En las neuronas, estos nucleótidos cíclicos sirven como segundos mensajeros en la cascada de señalización de receptores acoplados a proteína G y conducen a la activación de cinasas que, a su vez, fosforilan proteínas implicadas en la regulación de la transmisión sináptica y la homeostasis.

20

La enzima PDE9 hidroliza selectivamente GMPc frente a AMPC y tiene la máxima afinidad de cualquier PDE por GMPc,  $K_m \sim 170$  nM (Fisher y col., *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273 (25), 15559-15564). La PDE9 se encuentra presente en una variedad de tejidos humanos incluyendo próstata, colon, intestino delgado, bazo, riñón, cerebro y músculo esquelético. Específicamente, se encuentra ARNm de PDE9 en la formación hipocámpica, lo que  
25 sugiere además un papel en el aprendizaje y la memoria. Los estudios han implicado también a las rutas de GMPc en la plasticidad sináptica. En ratones con desactivación génica de PDE9, se mejora la potenciación a largo plazo (PLP), sugiriendo que la inhibición de PDE9 puede mejorar el aprendizaje y la memoria. Es más, se ha mostrado que un inhibidor selectivo de PDE9 potencia la PLP en la sinapsis de Schaeffer colateral/CA1, una región del hipocampo conocida por estar implicada en el aprendizaje y la memoria (Van der Staay y col., *Neuropharmacology*, 2008, 55 (5),  
30 908-918; Huttson y col., *Neuropharmacology*, 2011, 61 (4), 665-676). En múltiples estudios, los inhibidores selectivos de PDE9 eran eficaces para atenuar los déficit observados en evitación pasiva, reconocimiento de objetos novedosos, reconocimiento social y ensayos conductuales de laberinto en T (Van der Staay y col., *Neuropharmacology*, 2008, 55 (5), 908-918). Además, en dos estudios, aumentó el crecimiento de neuritas, una medida de la plasticidad sináptica, después de la inhibición de PDE9 (Huttson y col., *Neuropharmacology*, 2011, 61  
35 (4), 665-676; Menitti, *ICAD*, 2009). Globalmente, los datos sugieren que la modulación del GMPc neuronal mediante la inhibición de PDE9 puede alterar los procesos sinápticos incluyendo el aprendizaje y la memoria.

El documento WO 2008/139293 A1 atañe a compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidinona para uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades y trastornos influidos por la modulación  
40 de PDE9.

Como tal, permanece una fuerte necesidad de inhibidores de PDE9 novedosos para uso en el aumento de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos, por ejemplo, implicados en el aprendizaje y la memoria, así como en enfermedades o trastornos del SNC relacionados con la modulación de los niveles de GMPc.

5

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a compuestos de imidazotriazinona que son inhibidores de fosfodiesterasa 9. La divulgación se refiere además a procesos, composiciones farmacéuticas, preparaciones farmacéuticas y al uso farmacéutico de los compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a PDE9 en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los compuestos de la divulgación son útiles para tratar enfermedades y trastornos del sistema nervioso central (SNC), así como otros trastornos que pueden afectar a la función del SNC, que estén relacionados con la modulación de los niveles de GMPc. Los compuestos de la divulgación son útiles para tratar enfermedades o trastornos que se beneficiarían de una plasticidad sináptica y procesos sinápticos aumentados, incluyendo aprendizaje y memoria.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona también (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 seleccionado de entre:

(i) enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC) seleccionados de entre enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerig), demencia de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), trastornos bipolares, síndrome de Down, degeneración o demencia lobular frontotemporal, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada a VIH, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), esquizofrenia, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), demencia vascular, trastorno de déficit de atención (TDA) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH);

35

(ii) trastornos neurodegenerativos seleccionados de entre lesión traumática (lesiones craneales penetrantes cerradas o abiertas) o no traumática (apoplejía, aneurisma, hipoxia) en el cerebro;

(iii) enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por niveles aberrantes de GMPc seleccionados de

entre distonía (incluyendo reacción distónica generalizada, focal, segmental, sexual, intermedia o aguda, y distonía genética/primaria) y discinesia (incluyendo discinesia aguda, farmacológica, crónica/tardía y no motora);

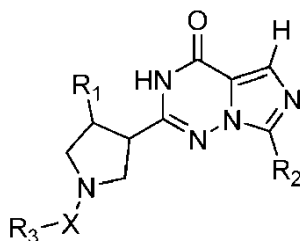
(iv) enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por una reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos seleccionados de entre trastorno obsesivo-compulsivo, síndromes del X frágil, de Rhett, de Williams y de Renpenning, trastornos del espectro autista (incluyendo autismo), síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rhett y trastorno disociativo de la infancia;

donde el tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto de tal modo que se trate la enfermedad o trastorno asociado a PDE9.

La invención proporciona también (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como medicamento.

15

Se divulgan también en la presente memoria compuestos de fórmula (I)



(I)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

X se selecciona de entre un enlace, C(O) o S(O)<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y heterocicloalquiloxi, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonil-, -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -S(O)<sub>2</sub>N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)];

30

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo restringido y fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente

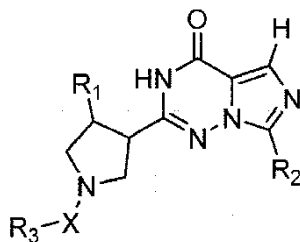
sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH,  $-C(O)$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  $-C(O)NH$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  $-C(O)N$ -[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- $C(O)$ -, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonil-,  $-S(O)_2NH$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  $-S(O)_2N$ -[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]; y

5

R<sub>3</sub> se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenilo restringido y fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH,  $-C(O)$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  $-C(O)NH$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  $-C(O)N$ -[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- $C(O)$ -, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonil-,  $-S(O)_2NH$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  $-S(O)_2N$ -[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)].

Se divulga además un compuesto de fórmula (I)

15



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

20 X se selecciona de entre un enlace, C(O) y S(O)<sub>2</sub>;

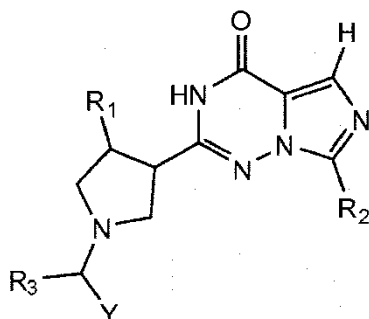
R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo consistente en heterocicloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) p.ej. adamantilo, y fenilo restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH,  $-C(O)$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y 2 4 3 10 1 6

R<sub>3</sub> se selecciona de entre el grupo consistente en un heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) monocíclico o bicíclico y un fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno,  $-S(O)_2$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH,  $-C(O)$ -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

30

Se divulga además un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Y es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10

R<sub>2</sub> se selecciona de entre el grupo consistente en heterocicloalquilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) p.ej. adamantilo y fenilo restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

15

R<sub>3</sub> se selecciona de entre el grupo consistente en un heteroarilo monocíclico o bicíclico y un fenilo restringido, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), OH, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

20

En aún otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un compuesto seleccionado de entre los siguientes:

(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1.5-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-(3-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-(4-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

ES 2 610 360 T3

(+)-3-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzoniitrilo
(-)-4-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzoniitrilo
(+)-2-((3,4-trans)-1-(2-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzoniitrilo
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-7-((1S,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

(+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 1
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 2
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 3
(+)-2-((3,4-trans)-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-7-(4,4-difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((R)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-(5-cloro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(+)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
(-)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



La divulgación se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente memoria, p.ej. un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La divulgación se refiere también a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. en una composición farmacéutica de la presente memoria, de tal modo que se trate la enfermedad o trastorno asociado a PDE9.

La divulgación se refiere también a un procedimiento de inhibición de PDE9 en un sujeto, donde el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. un compuesto de fórmula (I), de tal modo que se inhiba la PDE9 en el sujeto.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

15 La presente divulgación se refiere a compuestos de imidazotriazinona que son inhibidores de la fosfodiesterasa 9. La divulgación se refiere además a procesos, composiciones farmacéuticas, preparaciones farmacéuticas y al uso farmacéutico de los compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a PDE9 en mamíferos, incluyendo seres humanos. La presente divulgación, incluyendo compuestos, procedimientos y composiciones farmacéuticas, se describirá con referencia a las siguientes definiciones que, por conveniencia, se exponen a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los términos siguientes usados en la presente memoria se definen como sigue:

#### ***I Definición***

25 Como se usa en la presente memoria, ha de considerarse que el término “un”, “una”, “el/la” y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión “enfermedades o trastornos asociados a PDE9” describe la clase de trastornos asociados a una actividad anormal de PDE9 o a niveles aberrantes de GMPc. La enfermedad o trastorno asociado a PDE9 puede ser una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC), un trastorno neurodegenerativo o un trastorno que puede afectar a la función del SNC, donde cada una de estas enfermedades o trastornos está relacionado con la modulación de los niveles de GMPc. La enfermedad o trastorno asociado a PDE9 puede ser una enfermedad o trastorno causado por la reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos, p.ej. como en aprendizaje o memoria. Los compuestos de la invención pueden servir para tratar estos trastornos al actuar aumentando la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos, donde la expresión plasticidad sináptica y procesos sinápticos incluye la inducción de plasticidad sináptica y procesos sinápticos.

Los trastornos ejemplares del SNC incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerig), demencia de Binswanger (encefalopatía arterioesclerótica subcortical), trastornos bipolares, síndrome de Down, degeneración o demencia lobular frontotemporal, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada a VIH, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), esquizofrenia, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), demencia vascular, trastorno de déficit de atención (TDA) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los trastornos neurodegenerativos ejemplares incluyen lesión traumática (lesiones craneales penetrantes cerradas o abiertas) o no traumática (apoplejía, aneurisma, hipoxia) en el cerebro. Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por niveles aberrantes de GMPc pueden incluir también distonía (incluyendo reacción distónica generalizada, focal, segmental, sexual, intermedia o aguda, y distonía genética/primaria) y discinesia, incluyendo por ejemplo discinesia aguda, farmacológica, crónica/tardía y no motora. Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por una reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos pueden incluir, por ejemplo, trastorno obsesivo-compulsivo, síndromes del X frágil, de Rhett, de Williams y de Renpenning, trastornos del espectro autista incluyendo autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rhett y trastorno disociativo de la infancia.

Como se usa en la presente memoria, el término "modulación" hace referencia a un aumento o disminución relativa de los niveles de un indicador celular particular, p.ej. GMPc. A este respecto, las enfermedades/trastornos descritos en la presente memoria se caracterizan por niveles relativamente disminuidos de GMPc, donde los compuestos de la presente invención sirven para aumentar el nivel de GMPc mediante la inhibición de PDE9.

Como se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales preparadas a partir de bases y ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, amoniaco, aminas primarias (p.ej. trometamina), secundarias y terciarias y aminoácidos (p.ej. lisina). Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, pero sin limitación, sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, metanosulfónico y bromhídrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácidos alquilcarboxílicos C<sub>1-6</sub>, ácidos dicarboxílicos y ácidos tricarboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido cítrico, y ácidos alquilsulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácidos arilsulfónicos tales como ácido *para*-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico. Para una lista detallada de sales véase P.H. Stahl y C.G. Wermuth (eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use" Wiley-VCR (ISBN 3-906390-26-8).

35

Como se usan en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" hacen referencia a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de los síntomas asociados a la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos hacen referencia a minimizar el avance o empeoramiento de la enfermedad o trastorno como resultado de la administración de un compuesto de

la invención a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos hacen referencia a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otros agentes activos adicionales, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular. Los términos “tratando”, “tratamiento” o similares, como se usan en la presente memoria, cubren el tratamiento de un estado patológico en un sujeto, p.ej. un mamífero, e incluyen al menos uno de: (i) inhibición del estado patológico, es decir, detener parcial o completamente su progresión; (ii) alivio del estado patológico, es decir causar la regresión de síntomas del estado patológico o mejorar un síntoma de la enfermedad y (iii) reversión o regresión del estado patológico, eliminando o curando preferiblemente la enfermedad. En una realización particular, los términos “tratando”, “tratamiento” o similares cubren el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, p.ej. un primate, p.ej. un ser humano, e incluyen al menos uno de (i), (ii) y (iii) anteriores. Como es conocido en la materia, pueden ser necesarios ajustes para suministro sistémico frente a localizado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, interacción farmacológica y gravedad de la afección, y serán determinables con experimentación rutinaria por un especialista en la materia.

15 Como se usan en la presente memoria. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan intercambiamente. Los términos “sujeto” y “paciente” hacen referencia a un animal (p.ej. un ave tal como un pollo, codorniz o pavo) o a un mamífero, incluyendo no primates (p.ej. vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, conejillo de Indias, rata, gato, perro y ratón) y primates (p.ej., mono, chimpancé y ser humano). En una realización particular, el sujeto es un ser humano.

20 Como se usan en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” hacen referencia a la prevención del inicio, recurrencia o extensión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. En ciertas realizaciones, los términos hacen referencia a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria a un sujeto, con o sin otro compuesto activo adicional, antes del inicio de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos engloban la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los sujetos con un historial familiar de una enfermedad en particular son candidatos a regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los sujetos que tienen un historial de síntomas recurrentes son también candidatos potenciales a la prevención. A este respecto, el término “prevención” puede usarse intercambiamente con el término “tratamiento profiláctico”. En ciertas realizaciones, la prevención se consigue mediante la administración de una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención.

35 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retardar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o trastorno. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno o mejore la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico, p.ej. inhibidores de colinesterasa, donepezilo, rivastigmina, galantamina y/o memantina.

Como se usan en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, los términos “gestionar”, “gestionando” y “gestión” hacen referencia a la prevención o el retardo de la progresión, extensión o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de los síntomas del mismo. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto extrae de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado la cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término “gestionando” engloba tratar un sujeto que ha padecido la enfermedad particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique otra cosa, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

15

Alquilo pretende denotar un hidrocarburo  $C_1-C_8$  alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, a menos que se especifique algún otro número de átomos de carbono. La insaturación en forma de un enlace de carbono-carbono doble o triple puede ser interna o localizada terminalmente y, en el caso de un doble enlace, se incluyen ambos isómeros cis y trans. Un alquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, oxo, OH, alcoxi ( $C_1-C_4$ ), cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-oxi, alquil ( $C_1-C_4$ )-tio, cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-tio-,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)N$ -[alquil ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ )], alquil ( $C_1-C_4$ )- $C(O)$ -, alquil ( $C_1-C_4$ )-sulfonilo-,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NH$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ) y  $-S(O)_2N$ -[alquil ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ )]. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, trifluorometilo, etilo, trifluoroetilo, isobutilo, neopentilo, cis- y trans-2-butenilo, isobutenilo y propargilo. Alquilo  $C_1-C_4$  es el subconjunto de alquilos limitado a un total de hasta 4 átomos de carbono. En otros casos, un alquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, OH, oxo y alcoxi ( $C_1-C_4$ ). En otros casos, un alquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con hasta 3 flúor.

En cada caso en que se divulgue un intervalo de tamaño para el número de átomos en un anillo o cadena, se divulgan todos los subconjuntos. Por tanto,  $C_x-C_y$  incluye todos los subconjuntos, p.ej.,  $C_1-C_4$  incluye  $C_1-C_2$ ,  $C_2-C_4$  y  $C_1-C_3$ , así como  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  y  $C_4$ .

Acilo es un grupo alquil- $C(O)$ - donde alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, acetilo y propionilo.

35

Alcoxi es un grupo alquil- $O$ -, donde alquilo es como se define anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Alcoxi  $C_1-C_4$  es el subconjunto de alquil- $O$ - en que el subconjunto de alquilo está limitado a un total de hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, trifluorometoxi, etoxi, trifluoroetoxi y propoxi.

Alcoxialquilo es un grupo alquil-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-, donde alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, metoximetilo y etoximetilo.

- 5 Alcoxialquiloxi es un grupo alcoxialquil-O-, donde alcoxi y alquilo son como se definen anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxialquiloxi incluyen, pero sin limitación, grupos metoximetiloxi (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-) y metoxietiloxi (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Alquiltio es un grupo alquil-S-, donde alquilo es como se define anteriormente. Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio es el subconjunto de  
10 alquil-S en que el subconjunto de alquilo está limitado a un total de hasta 4 átomos de carbono.

Alquilsulfonilo es alquil-SO<sub>2</sub>-, donde alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metanosulfonilo e isopropilsulfonilo.

- 15 Alquilamino es alquil-NH-, donde alquilo es como se define anteriormente.

Dialquilamino es (alquil)<sub>2</sub>-N-, donde alquilo es como se define anteriormente.

Amido es H<sub>2</sub>NC(O)-.

20

Alquilamido es alquil-NHC(O)-, donde alquilo es como se define anteriormente.

Dialquilamido es (alquil)<sub>2</sub>-NC(O)-, donde alquilo es como se define anteriormente.

- 25 Aromático es heteroarilo o arilo, donde heteroarilo y arilo son como se definen a continuación.

Arilo es un grupo fenilo o naftilo. Un arilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, ariloxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi, heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi,  
30 heteroariloxi, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -S(O)R<sub>a</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> y R<sub>c</sub>, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se eligen independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno de los  
35 cuales está opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, cicloalquilalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CN, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, piperidinilo, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, piperazinilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o SMe, cada uno de los cuales está enlazado a través de enlaces simples de carbono-carbono o carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno, y ninguno de los cuales está sustituido; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados

forman un anillo de 5-6 miembros. En otros casos, un arilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como anteriormente. En casos adicionales, un

5 arilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

Arilalquilo es un grupo arilalquilo donde arilo y alquilo son como se definen anteriormente, incluyendo las

10 sustituciones opcionales.

Ariloxi es un grupo aril-O-, donde arilo es como se define anteriormente incluyendo las sustituciones opcionales.

Arilalcoxi es un grupo arilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, donde arilo es como se define anteriormente incluyendo las sustituciones

15 opcionales.

Carboxi es un grupo CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>, donde R<sub>d</sub> se elige independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y alcoxilalquilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo y alcoxi son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales.

20

Cicloalquilo es un hidrocarburo cíclico no aromático C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, p.ej. un hidrocarburo cíclico no aromático C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que puede contener un doble enlace. Un cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, oxo, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-tio-, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-

25 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(O)<sub>2</sub>N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]. En otros casos, un cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre F, oxo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo-, -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]. En casos

30 adicionales, un cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre oxo, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-tio-, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)], alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(O)-, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfonilo-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>N-[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]. En otros casos, un cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido

35 con un sustituyente seleccionado de entre oxo, OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y adamantilo.

Cicloalquiloxi es un grupo cicloalquil-O-, donde cicloalquilo es como se define anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi. Cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-oxi es el subconjunto de cicloalquil-O- donde el cicloalquilo contiene 3-6 átomos de carbono.

5

Cicloalquiltio es un grupo cicloalquil-S-, donde cicloalquilo es como se define anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropiltio, ciclobultio y ciclopentiltio.

Cicloalquilalquilo es un grupo cicloalquilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, donde cicloalquilo y alquilo son como se definen  
10 anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

Cicloalquilalcoxi es un grupo cicloalquilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, donde cicloalquilo y alcoxi son como se definen  
15 anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetoxi, ciclopentilmetoxi y ciclohexilmetoxi.

Cicloalquilalquiltio es un grupo cicloalquilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S-, donde cicloalquilo y alquilo son como se definen  
anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquiltio incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetanotio, ciclobutilmetanotio y ciclopentilmetanotio.

20

Halógeno es F, Cl, Br o I. En realizaciones particulares, los halógenos son F, Cl y Br. En una realización específica, el halógeno es F.

Un grupo heteroarilo puede ser: (a) un tetrazol, (b) 1,2,3,4-oxatriazol, (c) 1,2,3,5-oxatriazol o (d) un sistema de anillo  
25 aromático monocíclico o bicíclico o un sistema de anillo heterobícíclico con un anillo aromático que tiene de 5 a 10 átomos de anillo independientemente seleccionados de entre C, N, O y S, a condición de que no más de 3 átomos de anillo en cualquier anillo individual sean distintos de C. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, tiofenilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirrazolilo, imidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo,  
30 isoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo y bencimidazolilo. Un heteroarilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, ariloxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi, heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heteroariloxi, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -S(O)R<sub>a</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -  
35 N(R<sub>a</sub>)-C(O)-NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> y R<sub>c</sub>, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se eligen independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, cicloalquilalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, piperidinilo, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, piperazinilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o SMe, cada uno de los cuales está enlazado a través de enlaces simples carbono-carbono o carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno, y ninguno de los cuales está sustituido; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un anillo de 5-6 miembros. En otros casos, un heteroarilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub> o -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como anteriormente. En casos adicionales, un heteroarilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)oxi y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

Heteroarilalquilo es un grupo heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde heteroarilo y alquilo son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, 4-piridinilmetilo y 4-piridiniletilo.

15

Heteroariloxi es un grupo heteroaril-O, donde el heteroarilo es como se define anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales.

Heteroarilalcoxi es un grupo heteroarilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, donde heteroarilo y alcoxi son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, 4-piridinilmetoxi y 4-piridiniletoxi.

Sistema de anillo heterobicíclico es un sistema de anillo bicíclico que tiene 8-10 átomos independientemente seleccionados de entre C, N, O y S, a condición de que no más de 3 átomos de anillo en cualquier anillo individual sean distintos de carbono y a condición de que al menos uno de los anillos sea aromático. Un sistema de anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halógeno, alquilsulfonilo y ciano. En otros casos, un sistema de anillo heterobicíclico opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, halógeno y ciano. Los ejemplos de sistemas de anillo heterobicíclico de 8-10 miembros incluyen, pero sin limitación, 1,5-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridilo, 1,7-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridilo, 2,6-naftiridilo, 2,7-naftiridilo, cinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolinilo, ftalazilo, quinazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinilo, quinolilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalilo, tetrahidroquinoxalinilo, benzo[d][1,2,3]triazilo, benzo[e][1,2,4]triazilo, pirido[2,3-*b*]pirazilo, pirido[2,3-*c*]piridazilo, pirido[2,3-*d*]pirimidilo, pirido[3,2-*b*]pirazilo, pirido[3,2-*c*]piridazilo, pirido[3,2-*d*]pirimidilo, pirido[3,4-*b*]pirazilo, pirido[3,4-*c*]piridazilo, pirido[3,4-*d*]pirimidilo, pirido[4,3-*b*]pirazilo, pirido[4,3-*c*]piridazilo, pirido[4,3-*d*]pirimidilo, quinazolilo, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolo, 1H-benzo[d]imidazolo, 1H-indazolo, 1H-indoilo, 2H-benzo[d][1,2,3]triazolo, 2H-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 2H-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo,



benzo[*b*]tienilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzo[*d*]oxazolilo, benzo[*d*]tiazolilo, benzofurilo, imidazo[1,2-*a*]pirazilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidilo, imidazo[1,2-*b*]piridazilo, imidazo[1,2-*c*]pirimidilo, imidazo[1,5-*a*]pirazilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]pirimidilo, imidazo[1,5-*b*]piridazilo, imidazo[1,5-*c*]pirimidilo, indolizilo, pirazolo[1,5-*a*]pirazilo, 5 pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidilo, pirazolo[1,5-*b*]piridazina, pirazolo[1,5-*c*]pirimidina, pirrolo[1,2-*a*]pirazina, pirrolo[1,2-*a*]pirimidilo, pirrolo[1,2-*b*]piridazilo, pirrolo[1,2-*c*]pirimidilo, 1H-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 1H-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, 1H-pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, 1H-pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, 1H-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 1H-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, 2H-indazolilo, 3H-imidazo[4,5-*b*]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-*c*]piridinilo, benzo[*c*]isotiazilo, benzo[*c*]isoxazilo, 10 furo[2,3-*b*]piridinilo, furo[2,3-*c*]piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, furo[3,2-*c*]piridilo, isotiazolo[4,5-*b*]piridinilo, isotiazolo[4,5-*c*]piridinilo, isotiazolo[5,4-*b*]piridinilo, isotiazolo[5,4-*c*]piridinilo, isoxazolo[4,5-*b*]piridinilo, isoxazolo[4,5-*c*]piridinilo, isoxazolo[5,4-*b*]piridinilo, isoxazolo[5,4-*c*]piridinilo, oxazolo[4,5-*b*]piridinilo, oxazolo[4,5-*c*]piridinilo, oxazolo[5,4-*b*]piridinilo, oxazolo[5,4-*c*]piridinilo, tiazolo[4,5-*b*]piridilo, tiazolo[4,5-*c*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, tiazolo[5,4-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo y tieno[3,2-*c*]piridinilo. En algunos casos, un 15 sistema heterocíclico opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido en el carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

Heterocicloalquilo es un sistema de anillo no aromático, monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado 20 que comprende 5-10 átomos de anillo seleccionados de entre C, N, O y S, a condición de que no más de 2 átomos de anillo en cualquier anillo individual sean distintos de C. Un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupos OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y hasta 2 grupos oxo. En un caso, cuando el grupo heterocicloalquilo contiene un nitrógeno, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido en dicho 25 nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un grupo -C(O)N-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))<sub>2</sub>. En otros casos, cuando el grupo heterocicloalquilo contiene un nitrógeno, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido en dicho nitrógeno con uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y acilo. Los grupos heterocicloalquilo pueden 30 estar ligados al resto de la molécula a través de átomos de anillo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahydro-2H-piranilo, tetrahydro-2H-tiopiranilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, succinimidilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, morfolinilo, morfolin-3-ona, tiomorfolinilo, tiomorfolin-3-ona, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 2-azabicyclo[2.2.1]heptano y octahidro-1H-pirido[1,2-*a*]pirazina.

35

Heterocicloalquilalquilo es un grupo heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde heterocicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales.

Heterocicloalquiloxi es un grupo heterocicloalquil-O-, donde el heterocicloalquilo es como se define anteriormente,

incluyendo las sustituciones opcionales.

Heterocicloalquilalcoxi es un grupo heterocicloalquilalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-, donde heterocicloalquilo y alquilo son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales.

5

Oxo es un grupo -C(O)-.

Fenilo es un anillo de benceno. Un fenilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, ariloxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi, heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heteroariloxi, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -S(O)R<sub>a</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -COR<sub>a</sub> y R<sub>c</sub>, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se eligen independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, cicloalquilalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, piperidinilo, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, piperazinilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o SMe, cada uno de los cuales está enlazado a través de enlaces sencillos carbono-carbono o carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno, y ninguno de los cuales está sustituido; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un anillo de 5-6 miembros. En otros casos, un fenilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub> o -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se definen como anteriormente.

15

20

25

En casos adicionales, un fenilo opcionalmente sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi y heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).

Fenilo restringido es un anillo de benceno opcionalmente sustituido que puede estar independientemente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-tio, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-oxi, heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -COR<sub>a</sub> y R<sub>c</sub>, donde R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se eligen independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y heterocicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con hasta 3 grupos seleccionados de entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-oxi, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alcoxi, CN, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, piperidinilo, morfolinilo, N-Me-piperazinilo, piperazinilo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o SMe, cada uno de los cuales está enlazado a través de enlaces sencillos carbono-carbono o carbono-nitrógeno o carbono-oxígeno y ninguno de los cuales está sustituido; o R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> tomados junto con el átomo

30

35

## ES 2 610 360 T3

o átomos a los que están enlazados forman un anillo de 5-6 miembros.

El fenilalquilo restringido es un grupo fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) restringido, donde fenilo restringido y alquilo son como se definen anteriormente, incluyendo las sustituciones opcionales. Los ejemplos de grupos fenilalquilo restringido 5 incluyen, pero sin limitación, 4-cianofenilmetilo y 3-clorofeniletilo.

Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos y preparaciones incluyen:

Ac	acilo (Me-C(O)-)
10 AcN	acetonitrilo
ACN	acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
Celite®	tierra de diatomeas
15 DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
20 DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMP	peryodinano de Dess Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
25 Dppf	1,4-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
g	gramo(s)
h	hora(s)
30 hr	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HMDS	hexametildisilazida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
35 HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
i.v.	<i>intravenoso</i>
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LDA	diisopropilamiduro de litio
IPA	alcohol isopropílico

## ES 2 610 360 T3

m	multiplete
m-	<i>meta</i>
MEM	metoxietoximetilo
MeOH	alcohol metílico o metanol
5 min	minuto(s)
mmol	milimoles
mmole	milimoles
Ms	mesilato
EM	espectrometría de masas
10 PM	peso molecular
NBS	N-bromosuccinamida
NIS	N-yodosuccinamida
RMN	resonancia magnética nuclear
NMM	N-metilmorfolina
15 NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
o	<i>orto</i>
o/n	durante una noche
p	<i>para</i>
PCC	clorocromato de piridinio
20 PEPPSI	dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)-(3-cloropiridinil)paladio (II)
PhNTf <sub>2</sub>	1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida
POPd	paladiato (2-) de dihidrogenodiclorobis(di- <i>terc</i> -butilfosfinito-kp)
p.s.i.	libras por pulgada cuadrada
25 PPA	ácido polifosfórico
PPAA	anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
PyBOP®	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
TA (o ta)	temperatura ambiente (aproximadamente 20-25 °C)
30 s	singlete
sat.	saturado
SuOH	N-hidroxisuccinimida
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
35 TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	trimetilsililo

Tf	triflato
Tof-MS	tiempo de vuelo-espectrometría de masas
Ts	tosilato
v/v	volumen/volumen
5 p/v	peso/volumen

## II. Compuestos de la invención

La invención proporciona (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-  
10 il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente divulgación pretende incluir cualquier compuesto o composición novedoso, p.ej. composición farmacéutica, descrito en la presente memoria. Además, en ciertos aspectos, la presente divulgación incluye todos los metabolitos activos de los compuestos de la presente memoria, p.ej. derivados de N-óxido de los compuestos de  
15 fórmula (I).

Los compuestos de la divulgación, p.ej. compuestos de fórmula (I), pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La frase "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales preparadas a partir de bases y ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y orgánicas y ácidos  
20 inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, amoniaco, aminas primarias (p.ej., trometamina), secundarias y terciarias y aminoácidos (p.ej. lisina). Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, pero sin limitación, de sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, metanosulfónico y bromhídrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácidos alquil C<sub>1-6</sub>-carboxílicos, ácidos  
25 dicarboxílicos y ácidos tricarboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido cítrico, y ácidos alquilsulfónicos tales como metanosulfónico y ácidos arilsulfónicos tales como ácido *para*-toluenosulfónico y bencenosulfónico. Para una lista detallada de sales véase P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use" Wiley-VCH (ISBN 3-906390-26-8).

30

Como se señala en la presente memoria, la presente divulgación incluye también enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los enantiómeros son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla racémica. El término "enantiómeros" se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los diastereómeros son  
35 estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta puede especificarse según el sistema R-S de Cahn, Ingold y Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos de los compuestos descritos en la

presente memoria contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden dar lugar por tanto a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente divulgación pretende incluir todos dichos isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Además, los compuestos de la presente memoria existen en formas tautoméricas que pueden estar en equilibrio entre sí. Todas las formas tautoméricas de fórmula (I) están englobadas en la presente memoria.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros o racematos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

15

Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas mediante procedimientos conocidos, p.ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o base ópticamente activo. En particular, puede emplearse por tanto un resto básico para resolver los compuestos de la presente memoria en sus antípodas ópticas, p.ej. mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p.ej. ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfo-10-sulfónico. Los productos racémicos pueden resolverse también por cromatografía quiral, p.ej. cromatografía líquida a alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "isómeros" hace referencia a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa en la presente memoria, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" hace referencia a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado e incluye isómeros geométricos.

30 Cualquier fórmula dada en la presente memoria pretende representar también formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente memoria, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. Por ejemplo, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio ( $^2\text{H}$ ) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica que podrían ser preferibles y conducir a una semivida *in vivo* más larga o a una reducción de dosis en un mamífero o ser humano. La divulgación incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en la presente memoria, por ejemplo, aquellos en que están presentes

35

isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser también útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o imagenología tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en el  
5 tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación mediante la sustitución por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible de un reactivo no marcado isotópicamente

10

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir  $^2\text{H}$  o D), puede facilitar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más  
15 pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en la presente memoria significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio a cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de  
20 incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

25

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

30

Los compuestos de la divulgación pueden existir en diferentes formas cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un componente y formas cristalinas de múltiples componentes e incluyen, pero sin limitación, polimorfos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En ciertas realizaciones, una forma cristalina es sustancialmente pura, está aislada o enriquecida en una forma cristalina, y/o sustancialmente exenta de formas  
35 amorfas y/u otras formas cristalinas.

Además, los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden estar en forma de un solvato, concretamente una sustancia formada por la unión química de dos o más elementos o ingredientes en proporción definida en peso. En ciertos aspectos, esto ocurre cuando un compuesto de fórmula (I) cristaliza de manera que

incorpore moléculas de disolvente al entramado cristalino. Son ejemplos de disolventes que forman solvatos agua (hidratos), MeOH, EtOH, iPrOH y acetona. La Fórmula (I) cubre todos los solvatos de los compuestos representados. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la divulgación incluyen también aquellos donde el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, p.ej. D<sub>2</sub>O, acetona-d<sub>6</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>.

5

Los compuestos de la presente memoria, es decir compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocrisales con formadores de cocrisales adecuados. Estos cocrisales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocrisales conocidos. Dichos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión o puesta en contacto en solución de compuestos de fórmula (I) con el formador de cocrisales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocrisales así formados. Los formadores de cocrisales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por ello, la divulgación proporciona además cocrisales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

15 Los compuestos de la presente memoria se obtienen en forma libre, como una sal de los mismos o como derivados de profármaco de los mismos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos pueden formar también sales internas, p.ej. moléculas dipolares.

20

La presente divulgación proporciona también profármacos de los compuestos de la presente memoria que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente memoria. Un profármaco es un compuesto que se modifica químicamente mediante una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, a un compuesto de la presente memoria después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la elaboración y uso de profármacos son bien conocidas por los especialistas en la materia. Los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecursores y profármacos portadores. Véase "The Practice of Medicinal Chemistry", cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecursores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el correspondiente compuesto farmacológico activo que contienen uno o más grupos protectores, y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo como cualquier producto metabólico liberado deberían tener una toxicidad aceptablemente baja.

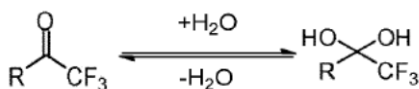
Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto transportador, p.ej. que mejora la captación y/o suministro localizado a un sitio o sitios de acción. Deseablemente para dicho profármaco portador, el nexo entre el resto farmacológico y el resto transportador es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico y cualquier resto transportador liberado es aceptablemente no tóxico. Para profármacos en que el resto transportador pretende mejorar la captación, típicamente la liberación del resto transportador debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione una liberación lenta, p.ej. ciertos polímeros u otros restos tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden usarse, por



ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilia aumentada, duración aumentada de los efectos farmacológicos, especificidad de sitio aumentada, toxicidad y reacciones adversas disminuidas y/o mejora de la formulación farmacológica (p.ej., estabilidad, estabilidad acuosa, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilia puede aumentarse mediante la esterificación de (a) grupos 5 hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos (p.ej., un ácido carboxílico que tiene al menos un resto lipófilo) o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipófilos (p.ej., un alcohol que tiene al menos un resto lipófilo, por ejemplo alcoholes alifáticos).

Son profármacos ejemplares, p.ej., ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados 10 de O-acilo de alcoholes o fenoles, donde acilo tiene el significado definido en la presente memoria. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, p.ej., ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior monosustituido o disustituido tales como ésteres de  $\omega$ -(amino, mono- o dialquilamino inferior, carboxi, alcocarbonil inferior)-alquilo inferior, ésteres de  $\alpha$ - 15 (alcanoiloxi inferior, alcocarbonil inferior o dialquilaminocarbonil inferior)-alquilo inferior tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares usados convencionalmente en la materia. Además, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterases *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, "Design of 20 Prodrugs", Elsevier (1985)); y los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) divulga profármacos de base de Mannich-ácido hidroxámico, su preparación y uso.

Los profesionales de la materia reconocerán que ciertas cetonas electrófilas pueden existir en forma hidratada. El alcance de esta divulgación es incluir todas dichas formas hidratadas. Por ejemplo, puede existir una 25 trifluorometilcetona en forma hidratada mediante la adición de agua al grupo carbonilo. Esto se representa en la figura inferior. Este ejemplo no pretende ser limitante del alcance de las formas hidratadas.



30 Pueden administrarse otros agentes terapéuticos simultáneamente con, antes o después de los compuestos de la presente memoria. Los compuestos de la presente memoria pueden administrarse separadamente por la misma o diferente vía de administración, o conjuntamente en la misma composición que los demás agentes.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al 35 menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En un aspecto, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por los niveles de PDE9 o GMPc. Los productos proporcionados como preparación combinada incluyen una composición que comprende el

compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos en forma separada, p.ej. en forma de kit.

Los compuestos de la divulgación pueden usarse también en mamíferos y seres humanos junto con mejoradores de la cognición o medicaciones neuroprotectoras convencionales, incluyendo donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina. Las medicaciones adicionales podrían incluir inhibidores de colinesterasa adicionales, antagonistas de receptor de NMDA, agonistas nicotínicos (incluyendo agonistas  $\alpha 7$ ), agonistas muscarínicos (incluyendo agonistas  $M_1$ ) y antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>. La combinación de un compuesto de fórmula (I) con una dosis subterapéutica de un mejorador de la cognición o medicación neuroprotectora convencional puede facilitar ciertas ventajas de tratamiento, incluyendo perfiles de efectos secundarios mejorados y menores requisitos de dosificación.

### **III. Procedimientos**

Los compuestos de la divulgación y sus sales, profármacos así como metabolitos farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden usarse también para tratar enfermedades o trastornos asociados a PDE9, p.ej. trastornos y afecciones del SNC, trastornos urogenitales y trastornos cardiovasculares. En ciertos aspectos, los compuestos de imidazotriazinona de fórmula (I) son útiles como inhibidores de al menos una fosfodiesterasa 9. Además, en aspectos particulares, un compuesto de fórmula (I) inhibe selectivamente PDE9A.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. en una composición farmacéutica de la presente memoria.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un procedimiento de inhibición de PDE9 en un sujeto, donde el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. un compuesto de fórmula (I).

#### **A. Procedimientos de uso**

Otro aspecto de la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. en una composición farmacéutica de la presente memoria, de tal modo que se inhiba PDE9 en el sujeto. Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 que pueden tratarse por los compuestos de la presente memoria son aquellas enfermedades o trastornos asociados a una actividad anormal de PDE9 o a niveles aberrantes de GMPc. La enfermedad o trastorno asociado a PDE9 puede ser una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central (SNC), un trastorno neurodegenerativo o un trastorno que puede afectar a la función de SNC, donde cada una de estas enfermedades o trastornos está relacionado con la modulación de los niveles de GMPc. La enfermedad o trastorno asociado a PDE9 puede ser una enfermedad o trastorno causado por una reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos, p.ej. como en aprendizaje y memoria. Los compuestos de la presente

memoria pueden servir para tratar estos trastornos al actuar aumentando la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos.

Los trastornos ejemplares del SNC incluyen enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerig), demencia de Binswanger (encefalopatía arterioesclerótica subcortical), trastornos bipolares, síndrome de Down, degeneración o demencia lobular frontotemporal, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada a VIH, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), esquizofrenia, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), demencia vascular, trastorno de déficit de atención (TDA) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los trastornos neurodegenerativos ejemplares incluyen lesión traumática (lesiones craneales penetrantes cerradas o abiertas) o no traumática (apoplejía, aneurisma, hipoxia) en el cerebro. Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por niveles aberrantes de GMPc pueden incluir también distonía, incluyendo reacción distónica generalizada, focal, segmental, sexual, intermedia o aguda, y distonía genética/primaria, y discinesia, incluyendo por ejemplo discinesia aguda, crónica/tardía y no motora. Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 caracterizados por una reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos pueden incluir, por ejemplo, trastorno obsesivo-compulsivo, síndromes del X frágil, de Rhett, de Williams y de Renpenning, trastornos del espectro autista incluyendo autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rhett y trastorno disociativo de la infancia.

20

Las enfermedades o trastornos asociados a PDE9 por los compuestos de la divulgación pueden incluir enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerig), demencia de Binswanger (encefalopatía arterioesclerótica subcortical), trastornos bipolares, síndrome de Down, degeneración o demencia lobular frontotemporal, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada a VIH, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), esquizofrenia, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), demencia vascular, trastorno de déficit de atención (TDA) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

30 El tratamiento de los trastornos y afecciones del SNC por los compuestos de la divulgación puede incluir enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gehrig), trastornos bipolares, demencia frontotemporal, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) y demencia vascular.

35 Los compuestos de la divulgación pueden usarse para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos causados por lesión traumática en el cerebro (lesiones craneales penetrantes cerradas o abiertas) o no traumática (apoplejía, aneurisma, hipoxia). La presente divulgación puede ser también útil para el tratamiento de deterioro o disfunción cognitivo resultante de lesiones cerebrales o trastornos neurodegenerativos.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. en una composición farmacéutica de la presente memoria, en combinación con un segundo agente terapéutico adecuado para ofrecer las ventajas de la administración única incluyendo, por ejemplo, una efectividad terapéutica mejorada y la reducción de la dosis terapéutica del compuesto de la presente memoria. Los procedimientos de la presente divulgación pueden incluir una etapa adicional de administración del segundo agente terapéutico. Los compuestos de la divulgación pueden usarse también, p.ej. en mamíferos y seres humanos, junto con medicaciones mejoradoras de la cognición o neuroprotectoras convencionales, incluyendo donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina. Las medicaciones adicionales podrían incluir inhibidores de colinesterasa, antagonistas de receptor de NMDA, agonistas nicotínicos (incluyendo agonistas  $\alpha 7$ ), agonistas muscarínicos (incluyendo agonistas  $M_1$ ) y antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> adicionales. La combinación de un compuesto de fórmula (I) con una dosis subterapéutica de una medicación mejoradora de la cognición o neuroprotectora convencional anteriormente mencionada puede facilitar ciertas ventajas de tratamiento incluyendo perfiles de efectos secundarios mejorados y menores requisitos de dosificación.

15

En ciertos aspectos, se ha diagnosticado al sujeto enfermedad de Alzheimer o preenfermedad de Alzheimer. En ciertos aspectos, se ha diagnosticado al sujeto enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. En ciertos aspectos, se ha diagnosticado al sujeto enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. En ciertos aspectos, se ha diagnosticado al sujeto esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

20

En cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, el procedimiento puede mejorar una o más facetas del deterioro cognitivo, por ejemplo relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, seleccionadas de entre, pero sin limitación, aprendizaje, memoria diferida, atención, memoria de trabajo, aprendizaje visual, velocidad de procesamiento, vigilancia, aprendizaje verbal, función motora visual, cognición social, memoria a largo plazo o función ejecutiva.

En otro aspecto, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA), también llamada demencia senil de tipo Alzheimer, demencia degenerativa primaria de tipo Alzheimer o simplemente Alzheimer, que es la forma más común de demencia. Es una enfermedad degenerativa diagnosticada lo más a menudo en sujetos de más de 65 años de edad. Sin desear ligarse a teoría alguna, los primeros síntomas de Alzheimer se confunden a menudo como relacionados con el envejecimiento y el estrés. Los síntomas tempranos pueden afectar a la mayoría de las actividades de la vida diaria, incluyendo alimentarse, bañarse, vestirse, peinarse, trabajar, tareas del hogar, actividades de ocio y pérdida de memoria. Este periodo predemencia se ha denominado también Alzheimer leve (un término bien conocido en la materia) o deterioro cognitivo leve, e incluye pequeños problemas con las funciones ejecutivas de atención, planificación, flexibilidad y pensamiento abstracto, así como deterioros de la memoria semántica. La EA moderada (un término también bien conocido en la materia) se caracteriza por dificultades del habla, deterioro de las habilidades de lectura y escritura y secuencias motoras complejas que se vuelven menos coordinadas, aumentando cada vez más el riesgo de caídas. Durante la EA moderada, empeoran los problemas de memoria y el sujeto puede no conseguir reconocer a parientes

cercanos. La memoria a largo plazo también se deteriora. La EA moderada conduce a menudo a una EA avanzada o grave (ambos términos bien conocidos en la materia), cuando el sujeto es completamente dependiente de los cuidadores. El lenguaje se reduce a frases sencillas o incluso palabras sueltas, conduciendo dado el caso a la pérdida completa del habla. A pesar de la pérdida de las capacidades de lenguaje verbal, los sujetos pueden a menudo entender y devolver señales emocionales. Aunque puede seguir presente agresividad, son resultados muchos más comunes apatía extrema y agotamiento. Los sujetos no serán capaces en última instancia de efectuar siquiera las tareas más sencillas sin ayuda. La masa muscular y la movilidad se deterioran hasta el punto en que se quedan postrados en la cama y pierden la capacidad de alimentarse.

10 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un procedimiento de inhibición de PDE9 en un sujeto, donde el procedimiento comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. un compuesto de fórmula (I), de tal modo que se inhiba la PDE9 en el sujeto.

En un aspecto adicional, los compuestos de la presente memoria pueden usarse para mejorar la función relacionada con PDE9, por ejemplo, relacionada con memoria y cognición, mediante la modulación de los niveles de GMPc.

#### **B. Procedimientos de preparación**

Ciertos compuestos de la presente memoria se prepararon usando los procedimientos novedosos de la divulgación como se muestra en la presente memoria en los esquemas y la descripción de la sección de ejemplificación. Dichos procedimientos pretenden estar incluidos en la presente divulgación, incluyendo variaciones menores como se entenderían por el especialista en la materia, y que no implicarían una experimentación indebida, por ejemplo, modificaciones menores en los controles de reacción generales de temperatura, tiempo de reacción y cantidades relativas de materiales de partida, así como modificaciones menores de cualquier técnica de purificación, separación o aislamiento.

#### **IV. Composiciones farmacéuticas**

La presente divulgación se refiere también a composiciones farmacéuticas para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado a PDE9.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente memoria, p.ej. un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación incluyendo, pero sin limitación, una forma de dosificación sólida o una forma de dosificación líquida, una forma de dosificación oral, una forma de dosificación parenteral, una forma de dosificación intranasal, un supositorio, una pastilla para chupar,

un trocisco, bucal, una forma de dosificación de liberación controlada, una forma de dosificación de liberación por pulsos, una forma de dosificación de liberación inmediata, una solución intravenosa, una suspensión o combinaciones de los mismos. La dosificación puede ser una forma de dosificación oral que es una forma de dosificación de liberación controlada. La forma de dosificación oral puede ser un comprimido o un comprimido oblongo. Los compuestos pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral o parenteral, incluyendo administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, transdérmica, por las vías aéreas (aerosol), rectal, vaginal y tópica (incluyendo bucal y sublingual). Los compuestos o composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos pueden suministrarse a un sitio deseado, tal como el cerebro, mediante inyección continua a través de una derivación.

10

En otro aspecto, el compuesto puede administrarse por vía parenteral, tal como administración intravenosa (i.v.). Las formulaciones para administración comprenderán comúnmente una solución del compuesto de fórmula (I) disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua y solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente exentas de material indeseable. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a la condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y tamponadores y agentes de ajuste de la toxicidad, p.ej. acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de compuesto de fórmula (I) en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal y similares, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración i.v., la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

30

En un aspecto, puede administrarse un compuesto de fórmula (I) mediante introducción en el sistema central del sujeto, p.ej. en el líquido cefalorraquídeo del sujeto. Las formulaciones para administración comprenderán comúnmente una solución del compuesto de fórmula (I) disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertos aspectos, el compuesto de fórmula (I) se introduce por vía intratecal, p.ej. en un ventrículo cerebral, el área lumbar o la cisterna magna. En otro aspecto, el compuesto de fórmula (I) se introduce por vía intraocular, para poner en contacto así con células ganglionares retinianas.

Las formulaciones farmacéuticamente aceptables pueden suspenderse fácilmente en vehículos acuosos e introducirse mediante agujas hipodérmicas convencionales o usando bombas de infusión. Antes de la introducción,

las formulaciones pueden esterilizarse, preferiblemente con esterilización por radiación gamma o rayo de electrones.

En un aspecto, se administra la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) a un sujeto por vía intratecal. Como se usa en la presente memoria, el término “administración intratecal” pretende incluir 5 suministrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) directamente en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto, mediante técnicas que incluyen la inyección cerebroventricular lateral a través de un orificio o punción cisternal o lumbar o similar (descrito en Lazorthes y col. *Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143-192 y Omayá y col., *Cancer Drug Delivery*, 1: 169-179, cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria como referencia). El término “región lumbar” pretende incluir el área entre la 10 tercera y cuarta vértebras lumbares (parte baja de la espalda). El término “cisterna magna” pretende incluir el área donde termina el cráneo y empieza la médula espinal por detrás de la cabeza. El término “ventrículo cerebral” pretende incluir las cavidades del cerebro que son continuas con el canal central de la médula espinal. La administración de un compuesto de fórmula (I) a cualquiera de los sitios anteriormente mencionados puede conseguirse mediante inyección directa de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) 15 o mediante el uso de bombas de infusión. Para inyección, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. Las formas liofilizadas se incluyen también. La inyección puede estar, por ejemplo, en forma de una inyección en embolada o infusión continua (p.ej. usando bombas de infusión) de la 20 composición farmacéutica.

En un aspecto, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra por inyección cerebroventricular lateral al cerebro de un sujeto. La inyección puede realizarse, por ejemplo, a través de un orificio realizado en el cráneo del sujeto. En otro aspecto, se administra el agente terapéutico encapsulado a través de una 25 derivación insertada quirúrgicamente en el ventrículo cerebral del sujeto. Por ejemplo, la inyección puede realizarse en los ventrículos laterales, que son mayores, aunque puede realizarse también la inyección en el tercer y cuarto ventrículos menores.

En aún otro aspecto, la composición farmacéutica se administra por inyección en la cisterna magna o área lumbar de 30 un sujeto.

Para administración oral, los compuestos se proporcionarán generalmente en formas de dosificación unitaria de un comprimido, píldora, gragea, pastilla para chupar o cápsula; como polvo o gránulos o como solución acuosa, suspensión, líquido, geles, jarabe, suspensión densa, etc. adecuado para ingestión por el paciente. Los comprimidos 35 para uso oral pueden incluir los ingredientes activos mezclados con excipiente farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los diluyentes inertes adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio y lactosa, mientras que el almidón de maíz y el ácido algínico son agentes disgregantes adecuados. Los agentes aglutinantes pueden incluir, pero sin limitación, almidón y

gelatina, mientras que el agente lubricante, si está presente, será generalmente estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal.

- 5 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mediante la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir los compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Son excipientes sólidos adecuados además de los mencionados anteriormente cargas de carbohidrato o proteína que incluyen, pero sin limitación, azúcares incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol;
- 10 almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.
- 15 Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en que se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido, y cápsulas de gelatina blanda donde se mezcla el ingrediente activo con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Se proporciona a los núcleos de gragea recubrimientos adecuados. Con este fin, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel Carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis de compuesto activo.

- 25 Para administración transmucosa (p.ej. bucal, rectal, nasal, ocular, etc.), se usan en la formulación los penetrantes apropiados para la barrera que permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la materia.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverizador que contienen, además del ingrediente activo, aquellos vehículos que son conocidos en la técnica por ser apropiados. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, los compuestos se proporcionarán generalmente en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponados a un pH e isotonicidad apropiados. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Las suspensiones acuosas pueden incluir agentes de suspensión tales como derivados de celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y goma de tragacanto, y un agente humectante tal como lecitina. Los conservantes adecuados para suspensiones acuosas incluyen p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo.

Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente



no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinaria, pero líquido a las temperaturas rectales y por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos pueden suministrarse por vía transdérmica, por vía tópica, formulados como varillas aplicadoras, 5 soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos o aerosoles.

Los compuestos pueden presentarse también como formulaciones acuosas o en liposomas. Las suspensiones acuosas pueden contener un compuesto de fórmula (I) mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen, pero sin limitación, un agente de suspensión tal como 10 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatidas de origen natural (p.ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p.ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un 15 ácido graso y un hexitol (p.ej., monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (p.ej., monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Puede ajustarse la osmolaridad de las 20 formulaciones.

Las suspensiones en aceite pueden formularse suspendiendo un compuesto de fórmula (I) en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como 25 parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral palatable, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de vehículo oleoso inyectable, véase Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281: 93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descritos 30 anteriormente, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural tales como goma arábica y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y agentes aromatizantes, como en la formulación de jarabes 35 y elixires. Dicha formulación puede contener también un demulcente, un conservante o un agente colorante.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos pueden formularse también como una preparación de liberación prolongada. Dichas formulación de larga acción pueden administrarse por implante o suministro transcutáneo (p.ej., por vía subcutánea o intramuscular), inyección intramuscular o parche transdérmico.

Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p.ej. como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también vehículos o excipientes en fase sólida o gel adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

Para administración por inhalación, los compuestos se suministran convenientemente en forma de una presentación  
10 de pulverizador en aerosol a partir de envases a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, p.ej., gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como  
15 lactosa o almidón.

En general, una dosis adecuada estará en el intervalo de 0,001 a 150 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, p.ej. en el intervalo de 0,01 a 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, p.ej. en el intervalo de 0,2 a 10 mg por kilogramo de peso corporal al día. En una realización particular, la dosis deseada se  
20 presenta una vez al día, pero puede dosificarse como 2, 3, 4, 5, 6 o más subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Los compuestos pueden administrarse como agente activo único, o en combinación con otros productos terapéuticos conocidos por ser beneficiosos en el tratamiento de trastornos neurológicos. En cualquier caso, el médico  
25 administrador puede proporcionar un procedimiento de tratamiento que sea profiláctico o terapéutico ajustando la cantidad y el momento de administración del fármaco basándose en las observaciones de uno o más síntomas (p.ej., la función motora o cognitiva medida por escalas o valoraciones clínicas estándares) del trastorno que se esté tratando.

30 Los detalles de las técnicas para formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, p.ej., la última edición de "Remington's Pharmaceutical Sciences", Maack Publishing Co, Easton Pa. ("Remington"). Después de formular una composición farmacéutica en un vehículo aceptable, puede disponerse en un envase apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de los compuestos de fórmula (I), dicho etiquetado incluiría, p.ej., instrucciones referentes a la cantidad, frecuencia y  
35 procedimiento de administración.

## EJEMPLIFICACIÓN

La presente invención y divulgación se ilustran por los siguientes ejemplos, que no se pretende que sean limitantes

en modo alguno.

### ***I. Ensayos biológicos***

#### **5 Ejemplo 1**

##### ***Ensayo de cribado de la enzima fosfodiesterasa***

Se cribaron los compuestos de la presente memoria frente a las isoformas PDE1A, PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE3B, PDE4A1A, PDE4B1, PDE4D3, PDE5A1, PDE6C, PDE7A, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A2 y PDE11A de la enzima fosfodiesterasa para determinar la actividad y selectividad global mediante análisis comparativo. El ensayo consiste en general en ensayar los compuestos a 10 concentraciones, en que se usaron 8-metoxi-IBMX y zaprinast como inhibidores de referencia.

#### **15 Materiales y procedimientos:**

Se obtuvieron las isoformas de enzima fosfodiesterasa de un minorista comercial (Reaction Biology Corporation, Malvern, PA) para uso en el actual ensayo de cribado.

20 Se completó el análisis usando un Caliper LabChip 3000 y un LabChip de 12 canales. Los ensayos con LabChip están basados en separaciones, lo que significa que producto y sustrato se separan electroforéticamente, minimizando así las interferencias y procurando la calidad de datos máxima disponible en cualquier plataforma de cribado. Los factores  $Z'$  para ambos ensayos enzimáticos EZ Reader y LC3000 están rutinariamente en el intervalo de 0,8 a 0,9. Los altos valores de  $Z'$ , los pocos falsos positivos, los pocos falsos negativos y la reproducibilidad de la  
25 calidad analítica son las razones citadas para la fiabilidad creciente de los ensayos con LabChip.

El ensayo de desplazamiento de la movilidad de fosfodiesterasa con incubación fuera de chip usa un chip microfluídico para medir la conversión de un sustrato de AMP cíclico fluorescente en un producto 5'-AMP, o de un sustrato de GMP cíclico en un producto 5'-GMP. Se introduce la mezcla de reacción desde un pocillo de placa de  
30 microvaloración a través de un canal capilar en el chip, donde se separan el sustrato fluorescente y el producto mediante electroforesis y se detectan mediante fluorescencia inducida por láser. La marca de la señal de fluorescencia con el tiempo revela la extensión de la reacción. La precisión de la microfluídica permite a los investigadores detectar interacciones sutiles entre los candidatos a fármaco y las dianas terapéuticas. La tecnología es capaz de detectar inhibidores tanto fuertes como débiles con alta exactitud e identifica rutinariamente candidatos  
35 a fármaco en que las técnicas convencionales fallan.

#### **Parte experimental:**

Se llevaron a cabo las reacciones en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, 0,003 % de Brij y sustrato

GMPc 4,0  $\mu$ M. Se inició la reacción mediante la adición de GMPc o AMPc y se incubó durante 1 h a TA. Se terminó la reacción mediante la adición de tampón de detención que contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), EDTA 15 mM, 0,015 % de Brij-35 y 5 % de DMSO. Se separaron el sustrato AMP/GMP cíclico y el producto 5'-AMP/5'-GMP por carga usando el desplazamiento de movilidad electroforética. Se comparó el producto formado con pocillos de control para determinar la inhibición o mejora de la actividad enzimática.

Se procesaron uno o más compuestos de referencia, dependiendo de la isoforma de fosfodiesterasa, seleccionados de entre 8-metoxi-IBMX, zaprinast, trequinsina, pentoxifilina, rolipram y vinpocetina, dipiridamol y BRL-50481 junto con muestras de clientes para asegurar la calidad de los datos. Se compara la CI50 resultante frente al promedio histórico y debe estar dentro de 3 veces este promedio.

Los puntos de datos eran promedios de pocillos por cuadruplicado y las barras de error representaban el EEM para cada punto. Se determinaron las CI50 usando GraphPad Prism versión 5.01 y el ajuste de curva de pendiente variable de log (inhibidor) frente a respuesta. Los valores de selectividad mostrados en la tabla siguiente se realizaron por comparación de los valores de CI50 para las diversas isoformas y se calcularon, por ejemplo, como la relación de CI50 de PDE9A2 a CI50 de PDE1A o PDE1B; donde un valor mayor de 1 indica una mayor selectividad por PDE9A2.

Tabla 1

Nombre del ejemplo	Banda (CI50 de PDE9A2)	Selectividad por PDE1A (frente a PDE9A2)	Selectividad por PDE1B (frente a PDE9A2)
(+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	1005	1413
(+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	232	633
(-)-2-((3,4-trans)-1-(3-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	1110	1140
(+)-2-((3,4-trans)-1-(4-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	664	714
(+)-3-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo	A	942	343
(-)-4-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-	A	640	1445

il)pirrolidin-1-il)metil)benzoniitrilo			
(+)-2-((3,4-trans)-1-(2-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	300	442
(+)-2-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzoniitrilo	A	241	220
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	373	470
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	621	1400
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	973	1360
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	56	48
(+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	276	142
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	257	225
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	309	496
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A

(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	1213	2000
(-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	8	12
(-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	393	386
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	202	178
(+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 1	A	28	38
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 2	B	N/A	N/A
2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 3	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	579	571
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(-)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-	A	132	175

ES 2 610 360 T3

(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona			
(+)-7-(4,4-difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	165	313
(-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((R)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	51	99
(-)-7-(5-cloro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-idroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-idroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	A	N/A	N/A
(-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
(-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A

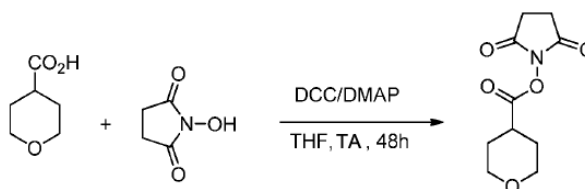
(+)-7-(1-(acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(+)-7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	B	N/A	N/A
(-)-7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	C	N/A	N/A
A < 1 $\mu$ M B 1 $\mu$ M-10 $\mu$ M C >10 $\mu$ M N/A No disponible			

## II. Preparación sintética de compuestos

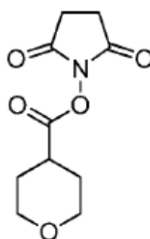
### A. Síntesis de bloques de construcción:

5

#### i. Tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:



10 Síntesis de tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:



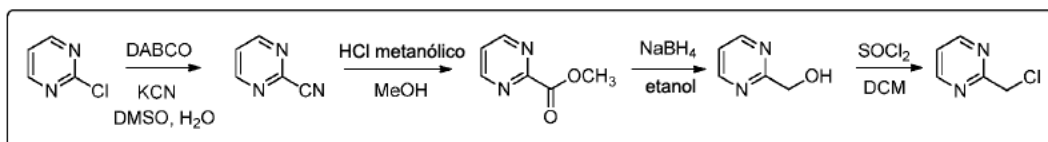
Procedimiento experimental típico: Se añadió lentamente DCC (19,67 g, 95,3 mmol) a una solución de ácido tetrahidropirano-4-carboxílico (11,28 g, 86,7 mmol), N-hidroxisuccinimida (10,97 g, 95,3 mmol) y DMAP (1,16 g, 0,95



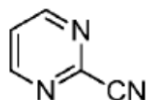
mmol) en THF (430 ml) bajo atmósfera de argón a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción en un congelador, se filtró entonces y se aclaró la torta de filtrado con diclorometano (2 x 100 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando un sólido amarillo claro (24,50 g). La cromatografía ultrarrápida (AcOEt al 50 %/heptano-solo AcOEt) proporcionó tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (17,24 g, 84 %) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,02 (t, 1 H, J= 3,8 Hz), 3,98 (t, 1 H, J= 3,8 Hz), 3,56-3,46 (m, 2 H), 2,99-2,86 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,04-1,87 (m, 4 H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,4, 168,9, 66,5, 37,6, 28,3, 25,6.

## ii. 2-(Clorometil)pirimidina:

10



Síntesis de pirimidin-2-carbonitrilo:

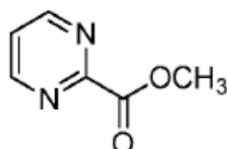


15

Se añadieron DABCO (3,72 g, 33,17 mmol), KCN (12,48 g, 192 mmol) y gota a gota H<sub>2</sub>O (15 ml) a una solución agitada de 2-cloropirimidina (20,0 g, 174,6 mmol) en DMSO (40 ml) a TA. Se agitó la solución resultante a TA durante 48 h. Después de consumir el material de partida según la TLC, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se trituro el material bruto con hexano, facilitando pirimidin-2-carbonitrilo (12 g, 65 %) en forma de un sólido marrón oscuro. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,04 (s, 2H), 8,92 (d, 1H); LC-MS: 99,41 %; 107,6 (M+2); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 1,14 min., TFA ac. al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 30 %/hexano (Rf: 0,2)

25

Síntesis de pirimidin-2-carboxilato de metilo:

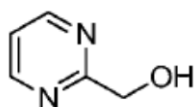


30 Se añadió HCl metanólico (180 ml) a una solución agitada de pirimidin-2-carbonitrilo (12,0 g, 114,28 mmol) en MeOH

(20 ml) a 0 °C y se agitó durante 16 h. Después de la terminación del material de partida según la TLC, se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se neutralizó el residuo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se trituró el material bruto con hexano, facilitando pirimidin-2-carboxilato de metilo (10,0 g, bruto) en forma de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,08 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 3,92 (s, 3H); LC-MS: 94,32 %; 139 (M<sup>+</sup>+1) (columna: Chromolith RP-18, (100×4,6 mm); RT 2,85 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf: 0,2).

Síntesis de pirimidin-2-ilmetanol:

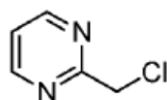
10



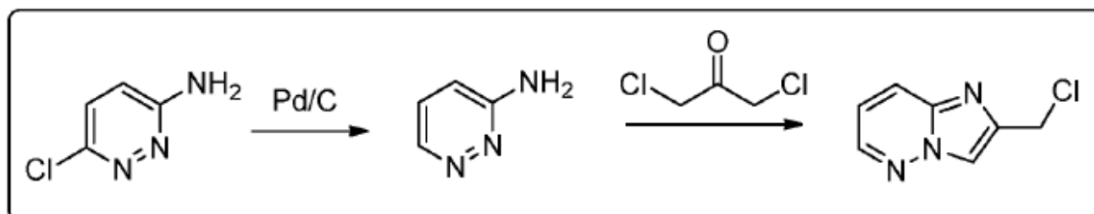
Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (3,85 g, 101,31 mmol) a una solución agitada de pirimidin-2-carboxilato de metilo (10,0 g, 72,46 mmol) en EtOH (100 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó durante 2 h. después de la terminación del material de partida según la TLC, se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando pirimidin-2-ilmetanol (4,5 g, bruto) en forma de un semisólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,76 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,61 (s, 2H); LC-MS: 94,12 %; 111 (M<sup>+</sup>+1) (columna; Chromolith RP-18, (100×4,6 mm); RT 2,24 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 100 % (Rf: 0,2).

Síntesis de 2-(clorometil)pirimidina:

25

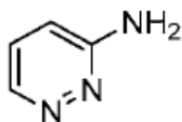


Se añadió SOCl<sub>2</sub> (10 ml) a una solución agitada de pirimidin-2-ilmetanol (4,5 g, 40,90 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con agua enfriada con hielo, seguido de NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 2-(clorometil)pirimidina (960 mg, 18 %) en forma de un líquido marrón. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,84 (d, 2H), 7,52 (t, 1H), 4,82 (s, 2H); Masa (ESI): 128,5 [M+1]; LC-MS: 95,09 %; 129 (M<sup>+</sup>+1) (columna; Chromolith RP-18, (100×4,6 mm); RT 3,86 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf: 0,6).

**iv. 2-(Clorometil)pirimidina:**

5

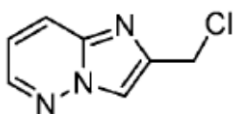
Síntesis de piridazin-3-amina:



10 Se añadieron Pd-C al 10 % (2,5 g) y dietilamina (16,0 ml, 154,38 mmol) a una solución agitada de 6-cloropiridazin-3-amina (10 g, 77,19 mmol) en MeOH (100 ml) y se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH (10 ml). Se secaron los productos volátiles a vacío, facilitando piridazin-3-amina (7,3 g) en forma bruta. Se usó esta para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,84 (s a, 2H), 8,41-8,38 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,74

15 (d, 1H); LC-MS: 78,43 %; 95,9 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 0,68 min., AA 5 mM en agua:ACN; 0,5 ml/min); TLC: AcOEt al 100 % (Rf: 0,2).

Síntesis de 2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina:



20

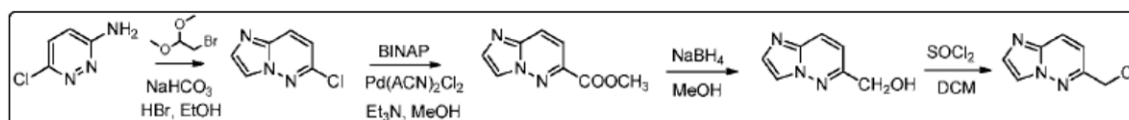
Se añadió 1,3-dicloropropan-2-ona (19,7 g, 155,3 mmol) a una solución agitada de piridazin-3-amina (7,3 g, 77,65 mmol) en ACN (100 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h. Después del consumo total del material de partida (según la TLC), se enfrió la mezcla de reacción a TA y se evaporaron los

25 productos volátiles a presión reducida. Se neutralizó el residuo con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (1,5 g, 12 %) en forma de un sólido rojo. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,57-8,54 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,96 (s, 2H); LC-MS: 98,16 %; 168,0 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-

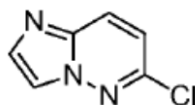
bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,02 min., AA 5 mM en agua:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 100 % (Rf: 0,6).

**v. 6-(Clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina:**

5



Síntesis de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina:

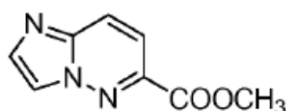


10

Se calentó a 120 °C una mezcla de 2-bromo-1,1-dimetoxietano (45,67 mg, 0,27 mmol) y HBr acuoso al 48 % (9 ml) y se agitó durante 30 min bajo atmósfera inerte. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (10 g, 119,69 mmol) y una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (5,0 g, 38,61 mmol) en EtOH (250 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. Se calentó a 80 °C la mezcla de reacción resultante y se continuó la agitación durante otras 2 h.

15 Después del consumo del material de partida según la TLC, se retiraron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (3 g, 50 %) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34 (d, 1H); LC-MS: 20 99,59 %; 154,0 (M+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,60 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf: 0,5).

Síntesis de imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato de metilo:

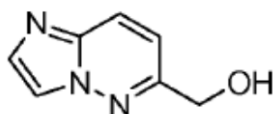


25

Se añadieron BINAP (818 mg, 1,31 mmol), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (341 mg, 1,31 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,60 g, 15,78 mmol) a una solución agitada de 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (2,0 g, 13,15 mmol) en ACN:MeOH (60 ml, 1:1) bajo atmósfera de burbujeo de N<sub>2</sub> en una bomba de acero. Se agitó la mezcla de reacción resultante bajo atmósfera de CO (150 30 psi) a 100 °C durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida según la TLC, se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato (1,3 g, 65 %) en forma de un sólido marrón. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 3,97 (s, 3H); LC-MS: 91,14 %; 178 (M<sup>+</sup>+1) (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,28 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf: 0,5).

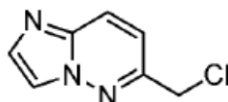
Síntesis de imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol:



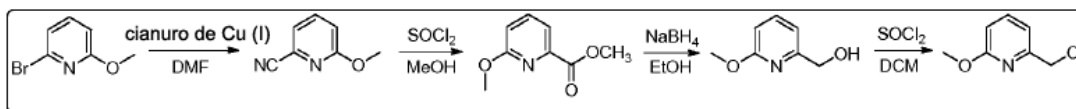
10

Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (1,72 g, 45,26 mmol) a una solución agitada de imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxilato (3,5 g, 22,77 mmol) en MeOH:THF (45 ml, 1:2) a 0 °C y se agitó durante 2 h. Después del consumo completo del material de partida según la TLC, se diluyó la reacción con solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto  
15 bruto. Se lavó el material bruto con AcOEt al 50 %/hexano, facilitando imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol bruto (2,5 g). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,59 (s, 2H); LC-MS: 85,80 %; 149,6 (M<sup>+</sup>+1) (columna; X-Select C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 0,72 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 100 % (Rf: 0,2).

20 Síntesis de 6-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina:

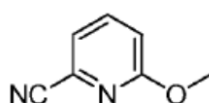


Se añadió SOCl<sub>2</sub> (8 ml) a una solución agitada de imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetanol (2,5 g 16,77 mmol) en DCM  
25 (20 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con agua enfriada con hielo seguido de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 6-  
30 (clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (1,4 g, 50 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,92 (s, 2H); LC-MS: 83,93 %; 167,6 (M<sup>+</sup>+1) (columna X-Select C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,29 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 92,54 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 2,1×100 mm, 1,7 μ); RT 2,93 min., TFA ac. al 0,025 %:ACN; 0,3 ml/min.; TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf 0,6).

**vi. 6-(Clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina:**

5

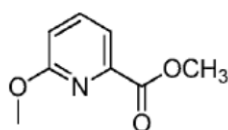
Síntesis de 6-metoxipicolinonitrilo:



- 10 Se añadió cianuro de Cu (I) (7,14 g, 79,77 mmol) a una solución agitada de 2-bromo-6-metoxipiridina (5,0 g, 26,59 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Se calentó a 100 °C la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se extrajo el filtrado con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, procurando
- 15 6-metoxipicolinonitrilo (1,4 g, 39 %) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,94 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,92 (s, 3H); LC-MS: 99,14 %; 135,8 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,31 min., TFA ac. al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 10 %/hexano (Rf: 0,3).

Síntesis de 6-metoxipicolinato de metilo:

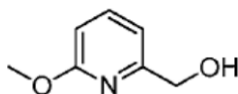
20



- Se añadió SOCl<sub>2</sub> (4 ml) a una solución agitada de 6-metoxipicolinonitrilo (1,4 g 10,44 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción resultante durante 16 h. Después del consumo completo del material
- 25 de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con agua enfriada con hielo y NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando 6-metoxipicolinato de metilo (1,2 g) en forma bruta. LC-MS: 79,02 %; 167,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-select C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,39 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua:ACN; 0,50 ml/min); TLC: AcOEt al 10 %/hexano (Rf: 0,4).

30

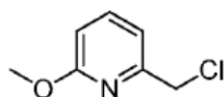
Síntesis de (6-metoxipiridin-2-il)metanol:



Se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (409 mg, 10,77 mmol) a una solución agitada de 6-metoxipicolinato de metilo (1,2 g, 7,18 mmol) en etanol (30 ml) a 0 °C y se agitó durante 3 h a TA. Se monitorizó la progresión de la reacción por TLC.

- 5 Se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando (6-metoxipiridin-2-il)metanol bruto (0,7 g). LC-MS: 52,48 %; 139,5 ( $\text{M}^+$ +1); (columna; X-select C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,55 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5 mM en agua:ACN; 0,50 ml/min); TLC: AcOEt al 20 %/hexano (Rf: 0,2).

10 Síntesis de 2-(clorometil)-6-metoxipiridina:

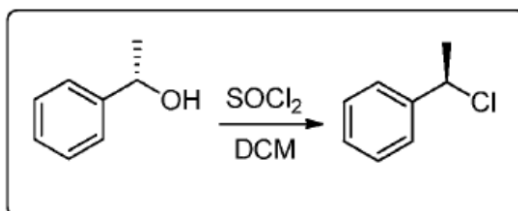


Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (2 ml) a una solución agitada de (6-metoxipiridin-2-il)metanol (0,7 g 5,03 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml)

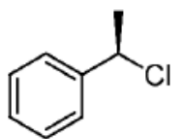
- 15 a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó hasta 50 °C la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 2 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con agua enfriada con hielo y  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 2-(clorometil)-6-metoxipiridina (180 mg, 24 %) en forma de un
- 20 líquido. RMN- $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  7,72 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); LC-MS: 98,62 %; 158,0 ( $\text{M}^+$ +1); (columna; X-select C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 4,12 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5 mM en agua:ACN; 0,50 ml/min); TLC: AcOEt al 10 %/hexano (Rf: 0,6).

**vii. (R)-(1-Cloroetil)benceno:**

25



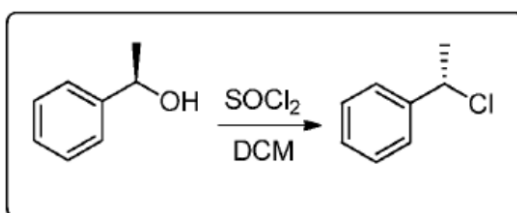
Síntesis de (R)-(1-cloroetil)benceno:



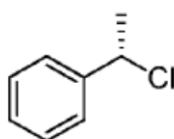
Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (1,48 ml, 20,49 mmol) a una solución agitada de (S)-1-feniletanol (0,5 g, 4,09 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó hasta 50 °C la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 2 h. Después del consumo completo del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando (R)-(1-cloroetil)benzene (0,4 g, bruto) en forma de un líquido amarillo pálido.  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,51-7,47 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 5,38-5,31 (m, 1H), 1,89 (d, 3H); TLC: AcOEt al 10 %/hexano (Rf: 0,7).

10

**viii. (S)-(1-Cloroetil)benzene:**



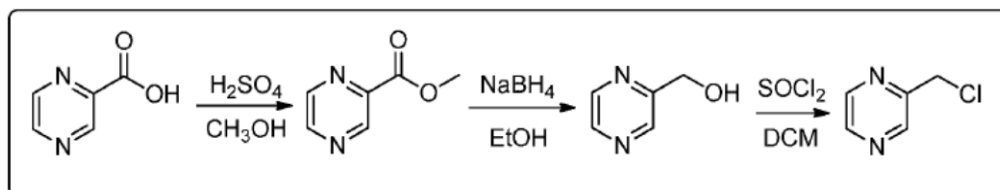
15 Síntesis de (S)-(1-cloroetil)benzene:



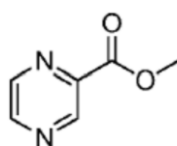
Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (2,438 g, 20,49 mmol) a una solución agitada de (R)-1-feniletanol (0,5 g 4,09 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó hasta 50 °C la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 3 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando (S)-(1-cloroetil)benzene (0,38 g, 66 %) en forma de un líquido amarillo pálido.  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,48-7,46 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 5,36-5,32 (m, 1H), 1,87 (d, 3H); TLC: AcOEt al 10 %/hexano (Rf: 0,7).

**ix. Pirazin-2-carboxilato de metilo:**





Síntesis de pirazin-2-carboxilato de metilo:

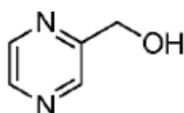


5

Se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (1 ml) a una solución agitada de ácido pirazin-2-carboxílico (5 g, 40,29 mmol) en MeOH (20 ml) y se agitó a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua, se alcalinizó a  $\text{pH} \sim 8,5$  usando  $\text{NaHCO}_3$  y se  
 10 extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando pirazin-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 63,63 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN- $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{d}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9,21 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 3,92 (s, 3H); TLC: AcOEt al 50 %/hexano (Rf: 0,4).

Síntesis de pirazin-2-ilmetanol:

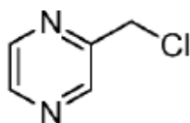
15



Se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (685 g, 18,02 mmol) a una solución agitada de pirazin-2-carboxilato de metilo (0,5 g, 3,62 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a 0 °C y se dejó calentar la mezcla de reacción a TA y agitar durante 30 min bajo  
 20 atmósfera inerte. Se añadieron a esto  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturado (10 ml) y EtOH (5 ml) y se continuó la agitación durante 1 h a TA. Se monitorizó la progresión de la reacción por TLC y se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, facilitando pirazin-2-ilmetanol bruto (0,3 g). LC-MS: 99,91 %; 111,9 ( $\text{M}^+ + 1$ ) (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 0,72 min., TFA al 0,1 % en agua:ACN; 0,8 ml/min); TLC: AcOEt al 100 % (Rf: 0,2).

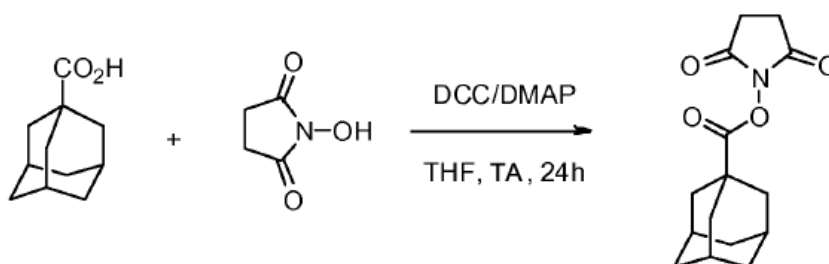
25

Síntesis de 2-(clorometil)pirazina:



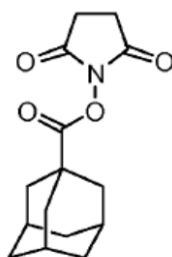
Se añadió  $\text{SOCl}_2$  (1 ml) a una solución agitada de pirazin-2-ilmetanol (0,3 g 2,72 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C y se agitó durante 2 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se inactivó el residuo con agua enfriada con hielo seguido de  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando 2-(clorometil)pirazina (110 mg, 20,4 %) en forma de un líquido. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 4,71 (s, 2H); LC-MS: 98,86 %; 10 129 ( $\text{M}^++1$ ) (columna; Eclipse XDB C-18, (150x4,6 mm, 5,0  $\mu$ ); RT 4,83 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5 mM:ACN; 1,0 ml/min); TLC: AcOEt al 70 %/hexano (Rf: 0,6).

**x. (3r,5r,7r)-Adamantano-1-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:**



15

Síntesis de (3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxolato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:

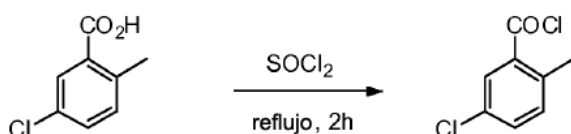


20

Se añadió lentamente DCC (2,27 g, 11 mmol) a una solución agitada de ácido adamantin-1-carboxílico (1,80 g, 10 mmol), *N*-hidroxisuccinimida (1,15 g, 10 mmol) y DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) en THF seco (40 ml) bajo atmósfera de argón a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 24 h. Se filtró la suspensión resultante a través de una almohadilla de Celite y se aclaró la torta de filtrado con diclorometano. Se concentraron los filtrados combinados a

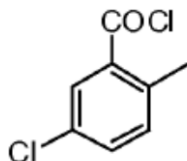
presión reducida, dando un sólido blanco. Se redisolvió este sólido en diclorometano (20 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, dando el producto bruto (3,19 g) en forma de un sólido blanco. La cromatografía ultrarrápida (AcOEt al 10-60 %/heptano) proporcionó (3r,5r,7r)-adamantan-1-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo en forma de un sólido blanco (2,12 g, 77 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,82 (s, 4 H), 2,08 (s a, 9 H), 1,76 (s a, 6 H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,1, 169,1, 40,4, 38,4, 36,2, 27,6, 25,7.

**x. Cloruro de 5-cloro-2-metilbenzoílo:**



10

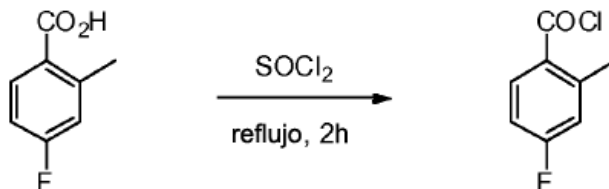
Síntesis de cloruro de 5-cloro-2-metilbenzoílo:



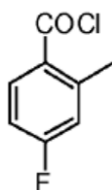
15 Se calentó a reflujo durante 2 h una suspensión de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (2,00 g, 11,7 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml). Después de este tiempo, se enfrió la mezcla a TA y se evaporó hasta sequedad. Se añadió tolueno (20 ml) y se evaporó la mezcla resultante hasta sequedad de nuevo, dando cloruro de 5-cloro-2-metilbenzoílo (1,73 g, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite marrón. RMN-1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 2,53 (s, 3 H); RMN-13C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,4, 139,4, 133,9, 133,6, 133,1, 132,0, 21,5.

20

**xi. Cloruro de 4-fluoro-2-metilbenzoílo:**

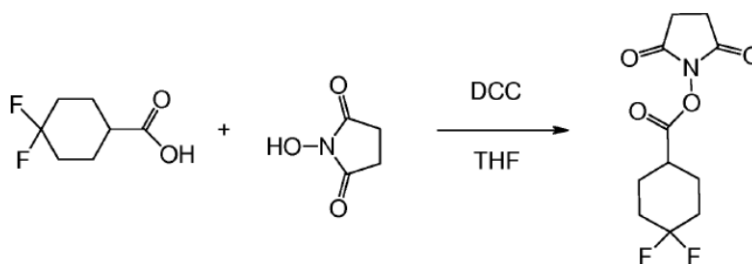


25 Síntesis de cloruro de 4-fluoro-2-metilbenzoílo:



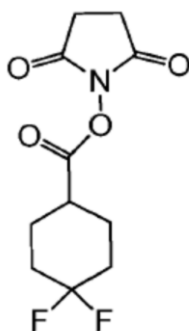
Se calentó a reflujo durante 2 h una suspensión de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (1,54 g, 10 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml). Después de ese tiempo, se enfrió la mezcla a TA. Se evaporó el cloruro de tionilo en exceso y se puso el residuo en rotavapor dos veces con tolueno (2 x 20 ml), dando 1,74 g de 6 bruto (relación molar 3:1 de 6 a tolueno, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite marrón. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32-8,24 (m, 1 H), 7,07-6,95 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,1, 165,6 (d, *J* = 257 Hz), 145,2 (d, *J* = 9,5 Hz), 137,1 (d, *J* = 10 Hz), 128,5, 118,8 (d, *J* = 22 Hz), 113,5 (d, *J* = 22 Hz), 22,4.

10 **xii. 4,4-Difluorociclohexanocarboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:**



Síntesis de 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:

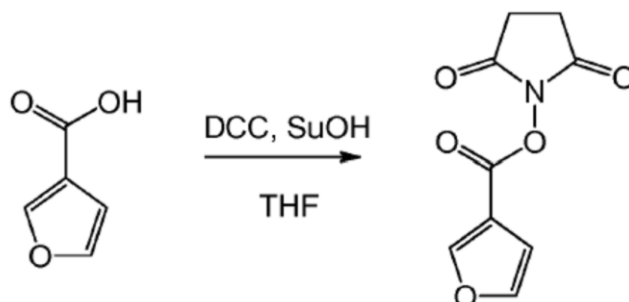
15



Se añadió DCC (1,38 g, 6,7 mmol) a ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (1,0 g, 6,1 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-20 hidroxisuccinimida (0,77 g, 6,7 mmol) y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, AcOEt/Hept, 1:1-1:0), preparando 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,5 g, 94 % de

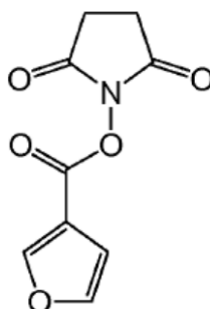
rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 2,81 (s, 4H), 2,2-1,8 (m, 8H), 1,2 (m, 1H).

**xiii. Furano-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:**



5

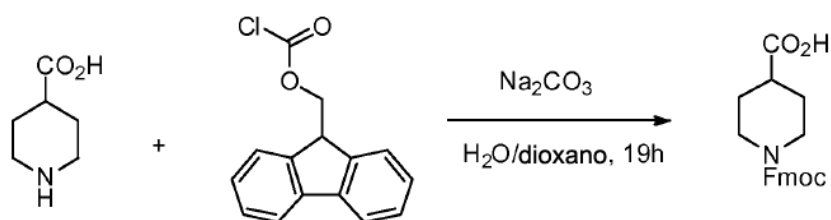
Síntesis de furano-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:



10

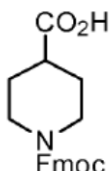
Se añadió DCC (6,8 g, 33 mmol) a ácido furano-3-carboxílico (3,36 g, 30 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-hidroxisuccinimida (3,8 g, 33 mmol) y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, AcOEt/Hept, 1:1),  
15 preparando furano-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (27 g, 43 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 8,21 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,83 (s, 4H).

**xiv. Ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico:**



20

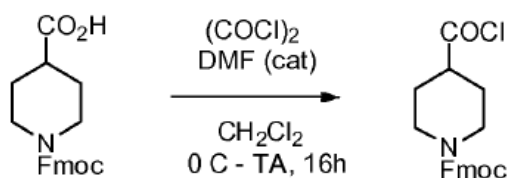
Síntesis de ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico:



5

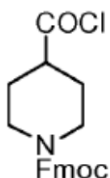
Se añadió cloruro de Fmoc (3,30 g, 12,8 mmol) en dioxano (50 ml) a una solución de ácido isonipecótico (1,50 g, 11,6 mmol) y carbonato de sodio (6,15 g, 58,0 mmol) en agua (50 ml) a TA. Se agitó la suspensión blanca resultante a TA durante 19 h. Después de ese tiempo, se diluyó la mezcla con agua (75 ml) y se extrajo con éter (3 x 90 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl acuoso 2 N a pH= 2 y se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica  
 10 combinada con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración, concentración y secado a alto vacío dieron ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico (3,90 g, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, 2 H, J= 7,2 Hz), 7,57 (d, 2 H, J= 6,9 Hz), 7,39 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,31 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 4,43 (s, 2 H), 4,24 (t, 1 H, J = 6,5 Hz), 4,09-3,94 (m, 2 H), 2,95 (t, 2 H, J= 11,4 Hz), 2,51 (t, 1 H, J = 10,4 Hz), 1,90 (s a, 2 H), 1,64 (s a, 2 H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179,6, 155,0, 143,8, 141,2, 127,6,  
 15 126,9, 124,8, 119,9, 67,3, 47,4, 43,2, 40,6, 27,6.

**xv. 4-(Clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:**



20

Síntesis de 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:

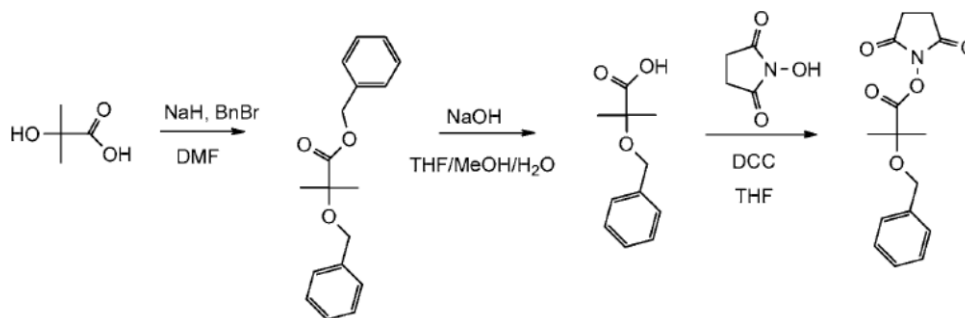


25 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,80 g, 22 mmol) a una suspensión agitada de ácido 1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico (3,88 g, 11 mmol) y DMF (0,4 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se volvió una solución transparente en 5 min y se agitó entonces durante 16 h a TA. Se concentró entonces

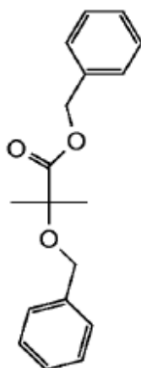
la mezcla de reacción a presión reducida, facilitando 4-(clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (4,07 g) en forma de una cera oleosa amarilla clara, que se usó sin purificación adicional.

**xvi. 2-(Benciloxi)-2-metilpropanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:**

5



Síntesis de 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo:



10

Se añadió hidruro de sodio (2,64 g, al 60 % en aceite, 66 mmol) a ácido 2-hidroxi-2-metilpropionico (3,12 g, 30 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de bencilo (10,03 g, 60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción con HCl (1 M) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3x50 ml). Se lavó la solución orgánica con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por columna, preparando 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (3,6 g, 42 % de rendimiento). RMN-1H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,39-7,29 (m, 10H), 5,24 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

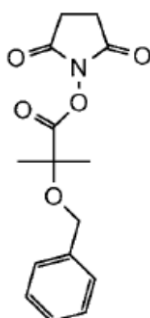
20 Síntesis de ácido bencil-2-(benciloxi)-2-metilpropanoico:



Se calentó a reflujo 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo (3,6 g, 13 mmol) en THF acuoso/MeOH/solución de NaOH (2,0 g, 40/40/40 ml) durante 1 h. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl a pH= 2 y se extrajo con 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 ml). Se evaporó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se disolvió el residuo en NaOH acuoso (1 M, 40 ml). Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (2x30 ml). Se acidificó de nuevo la solución acuosa con HCl a pH= 2 y se extrajo con cloroformo. Se lavó la solución orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó, preparando ácido bencil-2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (2,4 g, 99 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,45-7,28 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 1,62 (s, 6H).

10

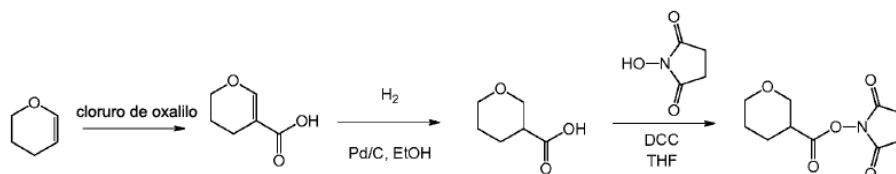
Síntesis de 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de bencilo y 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:



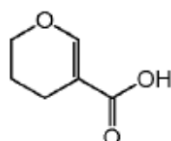
15 Se añadió DCC (2,79 g, 13,5 mmol) a ácido bencil-2-(benciloxi)-2-metilpropanoico (2,4 g, 12,3 mmol) en THF (70 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-hidroxisuccinimida (1,56 g, 13,5 mmol) y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, AcOEt/Hept, 1:1), preparando 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2,2 g, 61 % de 20 rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,42-7,24 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 1,67 (6H).

**xvii. Tetrahidro-2H-pirano-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:**





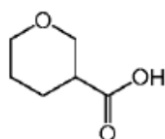
Síntesis de ácido 3,4-dihidro-2H-pirano-5-carboxílico:



5

Se preparó ácido 3,4-dihidro-2H-pirano-5-carboxílico como se describe en *J. Het. Chem.*, 2010, 47, pág.1171. Se enfrió a 0 °C cloruro de oxalilo (7,2 ml, 83 mmol) y se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (5,0 ml, 55,4 mmol). Se calentó lentamente la solución a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h. Se evaporó el cloruro de oxalilo en exceso a vacío a 30 °C. Se calentó entonces la mezcla a 120 °C durante 0,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa enfriada con hielo de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se extrajo la solución alcalina con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se acidificó entonces con HCl (6 M). Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó la solución orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, procurando ácido 3,4-dihidro-2H-pirano-5-carboxílico (5,1 g, 67 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 11,4 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,08 (t, J= 5 Hz, 2H), 2,26 (t, J= 7 Hz, 2H), 1,89 (m, 2H).

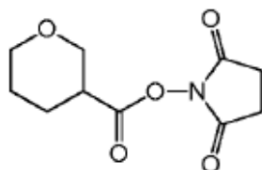
Síntesis de ácido tetrahidro-2H-pirano-3-carboxílico:



20

Se hidrogenó ácido 3,4-dihidro-2H-pirano-5-carboxílico (5,0 g, 39 mmol) con H<sub>2</sub> bajo Pd/C (al 30 %, 500 mg) en EtOH (100 ml) durante 2 días a temperatura ambiente. Se filtró la solución, se evaporó el EtOH y se usó el ácido tetrahidro-2H-pirano-3-carboxílico bruto (4,5 g) para la siguiente etapa sin purificación. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 11,0 (s a, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (1H), 3,45 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 3H).

Síntesis de ácido tetrahidro-2H-pirano-3-carboxílico:



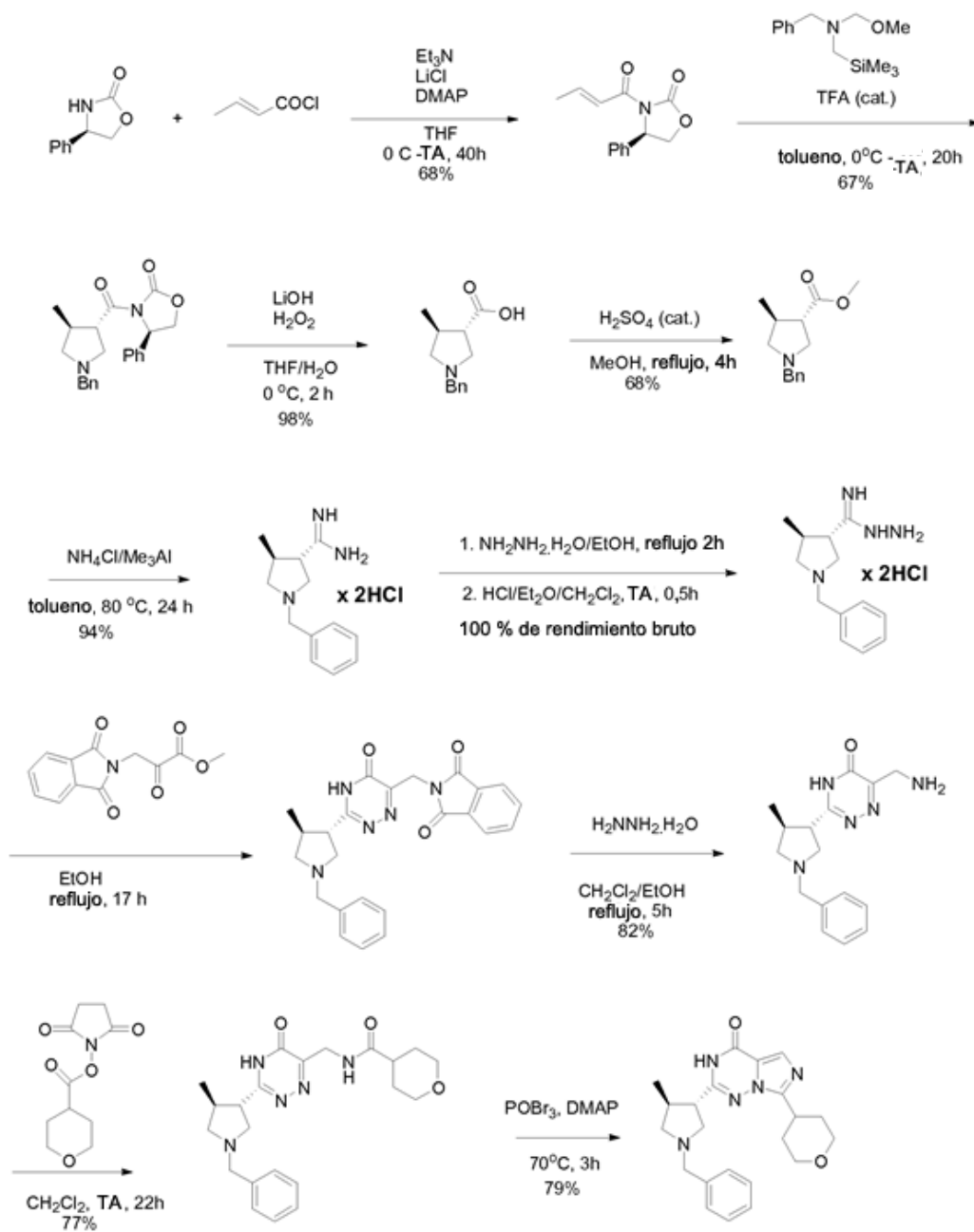
Se añadió DCC (7,85 g, 38,1 mmol) a ácido tetrahydro-2H-pirano-3-carboxílico (4,5 g, 34,6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió N-5 hidroxisuccinimida (4,78 g, 41,5 mmol) y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel sílice, AcOEt/Hept, 1:1-1:0), preparando tetrahydro-2H-pirano-3-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (6,5 g, 83 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 4,14-4,06 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 3H).

10

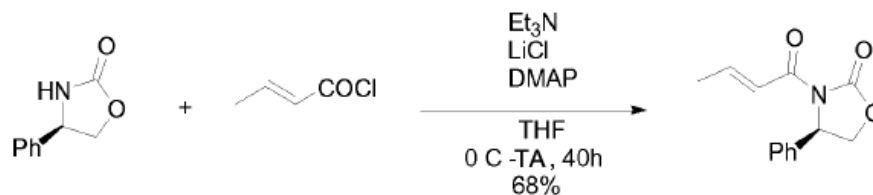
#### B. Síntesis de los productos finales:

##### i. Síntesis asimétrica de 2-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

15

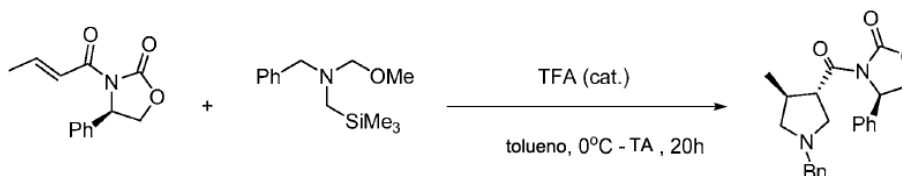


Síntesis de (R,E)-3-but-2-enil-4-feniloxazolidin-2-ona:



Se añadieron LiCl (2,48 g, 58,5 mmol) y trietilamina (10,30 g, 101,8 mmol) a una solución de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,30 g, 50,9 mmol) en THF anhidro (80 ml). Se agitó la solución resultante a TA durante 20 minutos y se enfrió 5 entonces con baño de hielo y agua. Se añadió DMAP (0,63 g, 5,1 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de (E)-but-2-enoilo (6,11 g, 58,5 mmol). Se agitó la suspensión amarilla resultante a 0 °C durante 0,5 h y entonces a TA durante 16 h. Se añadió agua (160 ml) para inactivar la reacción y se extrajo la mezcla con AcOEt (1 x 150 ml, 2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el producto bruto en forma de una cera oleosa amarillenta, que se 10 purificó por cromatografía (AcOEt al 0-50 %/heptano), obteniendo (R,E)-3-but-2-enil-4-feniloxazolidin-2-ona en forma de una cera amarilla clara (8,0 g, 68 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,50-7,20 (m, 6H), 7,18-7,00 (m, 1H), 5,48 (dd, 1H, J = 8,7, 3,9 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 4,27 (dd, 1H, J = 8,7, 3,9 Hz), 1,93 (dd, 3H, J = 6,7, 1,3 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 164,2, 153,5, 146,9, 138,9, 128,9, 128,3, 125,7, 121,5, 69,8, 57,6, 18,5.

15 Síntesis de (R)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona:



Se purgó con argón una solución de (R,E)-3-but-2-enil-4-feniloxazolidin-2-ona (8,04 g, 34,8 mmol) en tolueno seco 20 (150 ml). Se añadió a esta solución N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (9,92 g, 41,8 mmol) a 0 °C y se agitó la solución resultante a esta temperatura durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una solución de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 M, 3,5 ml) durante 10 minutos a 0 °C. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 h y entonces a temperatura ambiente bajo argón durante 20 h. Se lavó la mezcla de reacción con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % (100 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró 25 el disolvente a presión reducida, dando el producto bruto en forma de una cera oleosa amarillenta, que se separó por cromatografía (AcOEt al 10-100 %/heptano), obteniendo (R)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,10 g, 64 %) y (R)-3-((3R,4R)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (2,10 g, 17 %).

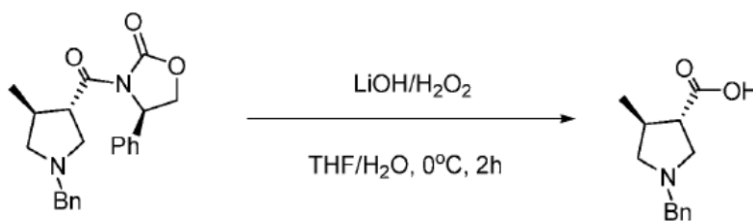
30 (R)-3-((3S,4S)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona: cera oleosa amarilla clara; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> – 69,7 (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>); RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,60-7,10 (m, 10H), 5,42 (dd, 1 H, J = 8,7, 3,9 Hz), 4,65 (t, 1

H,  $J = 9,0$  Hz), 4,20 (dd, 1H,  $J = 8,7, 3,9$  Hz), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,64 (d, 1H,  $J = 13,5$  Hz), 3,46 (d, 1H,  $J = 12,9$  Hz), 2,99 (t, 1H,  $J = 9,3$  Hz), 2,88 (t, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,66 (dd, 1H,  $J = 10,0, 5,2$  Hz), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,06 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  173,4, 153,2, 138,8, 129,0, 128,4, 128,3, 127,9, 126,6, 125,5, 69,7, 61,6, 59,7, 57,7, 57,2, 50,2, 34,4, 19,0.

5

(R)-3-((3R,4R)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona: cera oleosa amarilla clara; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,40-7,15 (m, 10H), 5,36 (dd, 1H,  $J = 8,4, 3,9$  Hz), 4,58 (t, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 4,17 (dd, 1H,  $J = 8,8, 3,9$  Hz), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,63 (d, 1H,  $J = 13,2$  Hz), 3,53 (d, 1H,  $J = 12,9$  Hz), 2,94 (t, 1H,  $J = 9,4$  Hz), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,02 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  173,7, 153,3, 138,9, 138,8, 128,9, 128,4, 127,9, 126,6, 125,5, 69,6, 61,4, 59,8, 57,8, 57,0, 49,6, 36,2, 18,8.

Síntesis de ácido (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxílico:

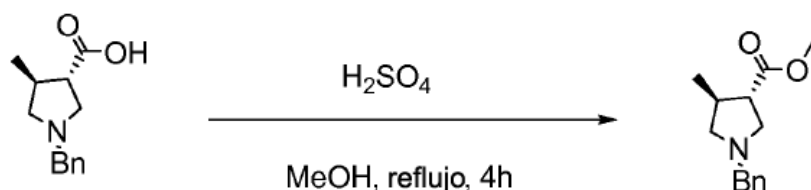


15

Se añadió gota a gota una solución de LiOH (1,32 g, 54,9 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 35 %, 4,26 g, 43,8 mmol) en agua (35 ml) a una solución de (R)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (8,00 g, 21,9 mmol) en THF (120 ml) a 0 °C, se agitó la mezcla resultante a esta temperatura durante 2 h y se diluyó entonces con agua (150 ml). Se añadió sulfito de sodio (5,77 g, 45,8 mmol) y se extrajo la solución con AcOEt (2 x 50 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH 4,6 con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (10,3 g, 73 mmol) y HCl al 10 %, y se saturó entonces con NaCl. Se extrajo la solución con *i*-PrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3, 5 x 120 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando ácido (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxílico bruto (4,33 g, al 90 %) en forma de una cera amarillenta altamente higroscópica, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional; RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,55-7,45 (m, 5H), 4,39 (s, 2H), 3,68 (dd, 1H,  $J = 12,3, 7,2$  Hz), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,00 (t, 1H,  $J = 10,8$  Hz), 2,90 (dd, 1H,  $J = 16,5, 8,7$  Hz), 2,67-3,55 (m, 1H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ ):  $\delta$  174,6, 131,6, 131,3, 131,0, 130,3, 61,1, 59,9, 56,7, 50,3, 38,0, 17,2.

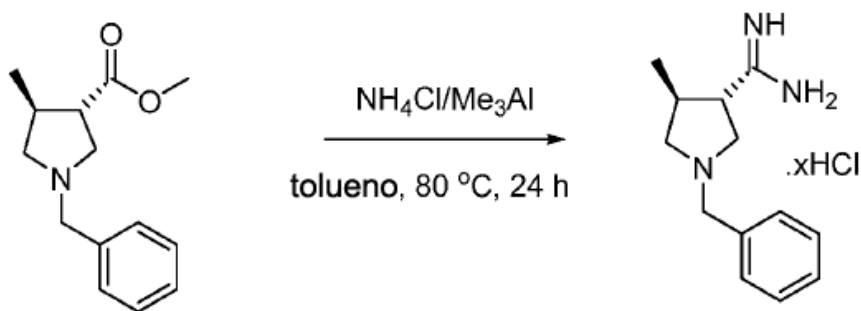
Síntesis de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo:

30



Se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (3 ml) a una solución de ácido (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxílico (4,30 g, 19,6 mmol) en metanol anhidro (100 ml) a TA, se agitó la solución resultante y se calentó a reflujo durante 4 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en AcOEt (200 ml) y se trató con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el producto bruto en forma de un aceite amarillento, que se purificó por cromatografía ( $\text{Et}_3\text{N}/\text{AcOEt}/\text{heptano}$  0,1/6/94-0,5/15/85), obteniendo (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,51 g, 68 %) en forma de un aceite amarillo claro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,38-7,20 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 3,64 (d, 1H,  $J=12,9$  Hz), 3,56 (d, 1H,  $J=12,9$  Hz), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,60-2,42 (m, 2H), 2,21 (dd, 1H,  $J=8,7, 6,6$  Hz), 1,13 (d, 3H,  $J=6,6$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  174,8, 138,6, 128,5, 128,0, 126,7, 61,5, 60,0, 56,6, 51,7, 50,4, 36,7, 19,7.

15 Síntesis de clorhidrato de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida:

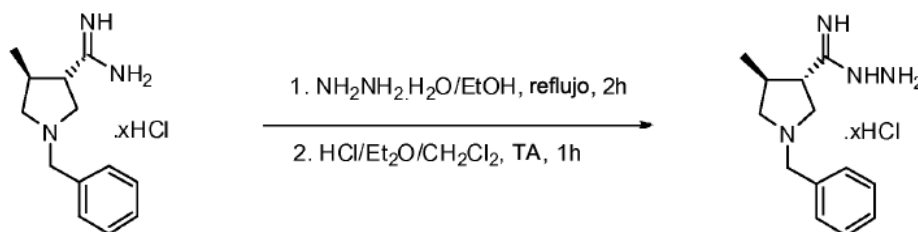


Se suspendió cloruro de amonio (4,01 g, 7,5 mmol) en tolueno seco (90 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C bajo argón. Se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio en heptano (37,5 ml, 2,0 M, 7,5 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta no observar más desprendimiento de gas (aproximadamente 2 horas). Después de la adición de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,50 g, 1,5 mmol) a TA, se agitó la mezcla de reacción resultante a TA durante 0,5 h y se calentó entonces a 80 °C durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se inactivó mediante la adición lenta de metanol (75 ml) y se agitó entonces vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro con metanol (2 x 20 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando un sólido amarillo. Se trituro el sólido con diclorometano/metanol (1:1, 50 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, dando clorhidrato de

(3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida bruto en forma de una cera amarilla (4,10 g, 94 %). Se usó este compuesto para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60-7,25 (m, 5 H), 4,06 (s a, 2 H), 3,46-3,16 (m, 3 H), 2,94 (s a, 1 H), 2,62 (s a, 2 H), 1,19 (d, 3 H, J = 6,3 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,4, 135,8, 130,8, 129,9, 129,7, 61,3, 60,1, 57,3, 50,0, 40,3, 18,1.

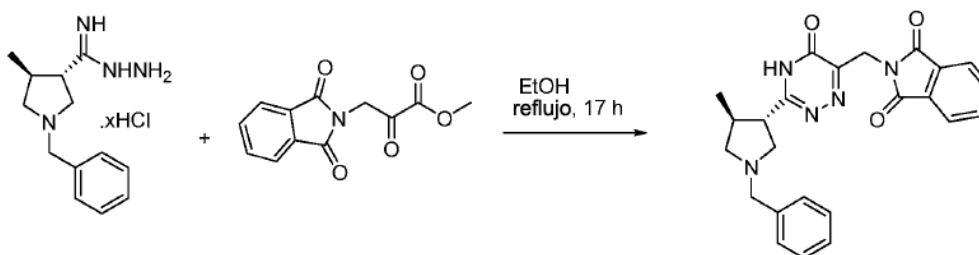
5

Síntesis de clorhidrato de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidohidrazida:



10 Se añadió lentamente una solución de hidrazina monohidratada (0,69 g, 13,7 mmol) en EtOH (2 ml) a una solución de clorhidrato de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida (3,98 g, 13,7 mmol) en etanol (58 ml) a TA. Se agitó a reflujo durante 2 h la suspensión amarilla clara resultante. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se filtró el sólido blanco. Se concentró el filtrado a presión reducida, dando una cera rosa clara. Se disolvió el material en el mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y se añadió gota a gota a esta solución pegajosa HCl 2M en éter (18 ml) a TA con  
15 agitación. Se añadió entonces éter anhidro (20 ml). Se agitó la suspensión amarilla resultante a TA bajo argón durante 0,5 h. Se filtró el sólido, se aclaró con éter y se secó a alto vacío, proporcionando clorhidrato de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidahidrazida bruto (4,20 g, 100 %). Se usó este material para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Síntesis de 2-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona:

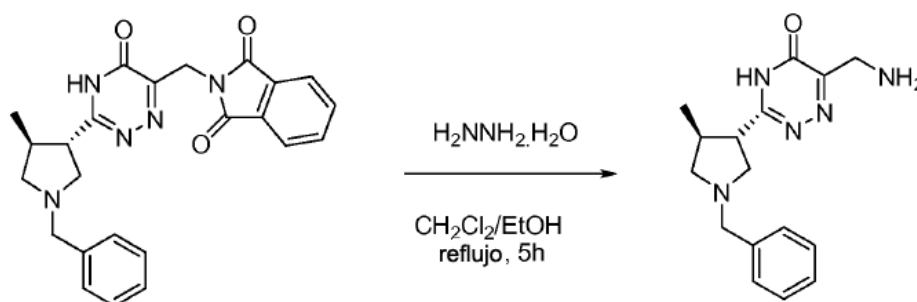


Se calentó la mezcla de clorhidrato de (3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidohidrazida (4,00 g, 13,1 mmol) y  
25 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-oxopropanoato de metilo (3,24 g, 13,1 mmol) en etanol anhidro (45 ml) a reflujo y bajo argón durante 17 h. Se concentró la mezcla de reacción enfriada a presión reducida, se disolvió el residuo en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se ajustó el valor de pH a 8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa y se extrajo esta última con CHCl<sub>3</sub> (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de

concentrar, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-0,5/7,5/92), dando 2-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona (2,14 g, 38 %) en forma de un sólido amarillo. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  9,81 (s a, 1H), 7,86 (dd, 2 H,  $J = 5,6, 2,8$  Hz), 7,72 (dd, 2 H,  $J = 5,3, 3,1$  Hz), 7,30 (m, 5 H), 5,01 (s, 2 H), 3,97 (s a, 1 H), 3,81 (d, 1 H,  $J = 10,5$  Hz), 3,40-3,00 (m, 4 H), 2,60-2,50 (m, 2 H), 0,95 (d, 3 H,  $J = 6,0$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  167,8, 165,0, 162,6, 148,7, 133,7, 132,2, 129,3, 128,7, 128,5, 123,1, 60,2, 59,3, 56,5, 50,3, 38,5, 37,6, 17,6.

Síntesis de 6-(aminometil)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona:

10

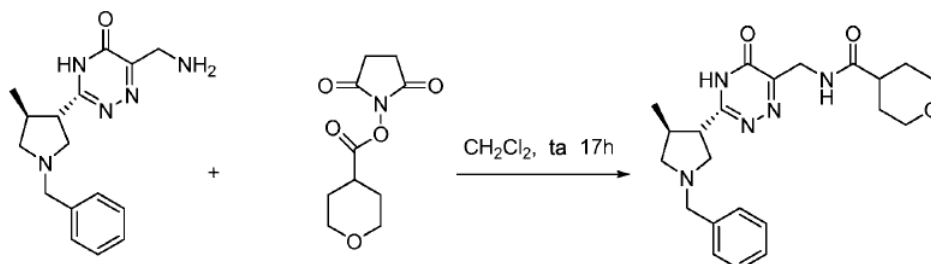


Se añadió hidrazina monohidratada (0,62 g, 12,2 mmol) a una mezcla de 2-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona (2,10 g, 4,88 mmol) en diclorometano/etanol (1:1, 80 ml) a TA, se agitó la solución resultante y se calentó a reflujo durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción enfriada y se aclaró la torta de filtrado con diclorometano/etanol (1:1, 60 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando la mezcla bruta, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,5/7,5/92-1/15/84), proporcionando 6-(aminometil)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,19 g, 81 %) en forma de una cera amarilla. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,40-7,22 (m, 5 H), 4,04 (s, 2 H), 3,86 (d, 1 H,  $J = 12,6$  Hz), 3,78 (d, 1 H,  $J = 12,6$  Hz), 3,20-2,92 (m, 4 H), 2,64-2,53 (m, 2 H), 1,08 (d, 3 H,  $J = 6,3$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ )  $\delta$  170,0, 166,5, 150,3, 138,0, 130,6, 129,5, 128,8, 62,5, 61,3, 60,2, 53,3, 41,4, 39,9, 18,8.

Síntesis de N-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahydro-2H-pirano-4-carboxamida:

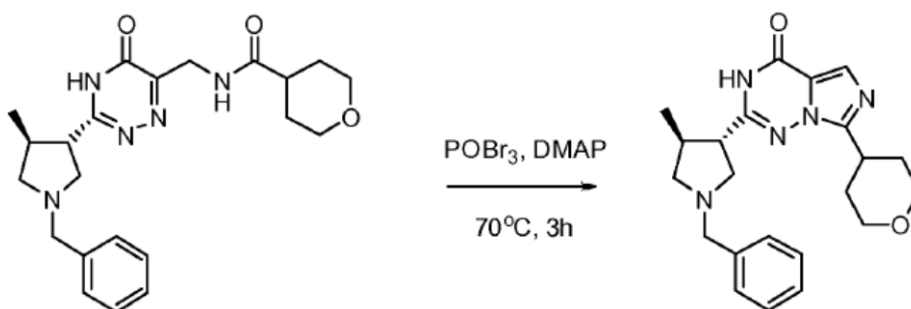
25





Se añadió tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,30 g, 5,51 mmol) a una solución de 6-(aminometil)-3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,10 g, 3,68 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) a TA. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Se filtró la mezcla de reacción. Se lavó el filtrado con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (2 x 20 ml). Se extrajo la fase acuosa con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{MgSO}_4$ . La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-1/15/84) da N-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1,07 g, al 71 %) en forma de un sólido amarillo. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,30 (m, 5 H), 7,00 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2 H), 4,08-3,82 (m, 4 H), 3,48-3,38 (m, 3 H), 3,29 (s a, 1H), 3,22-3,04 (m, 2 H), 2,70-2,38 (m, 3 H), 1,92-1,77 (m, 4 H), 1,06 (d, 3 H,  $J = 6,3$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,3, 165,3, 162,7, 150,7, 134,2, 129,2, 128,7, 128,4, 67,2, 60,4, 59,6, 56,6, 50,3, 42,0, 39,7, 38,6, 29,2, 18,3.

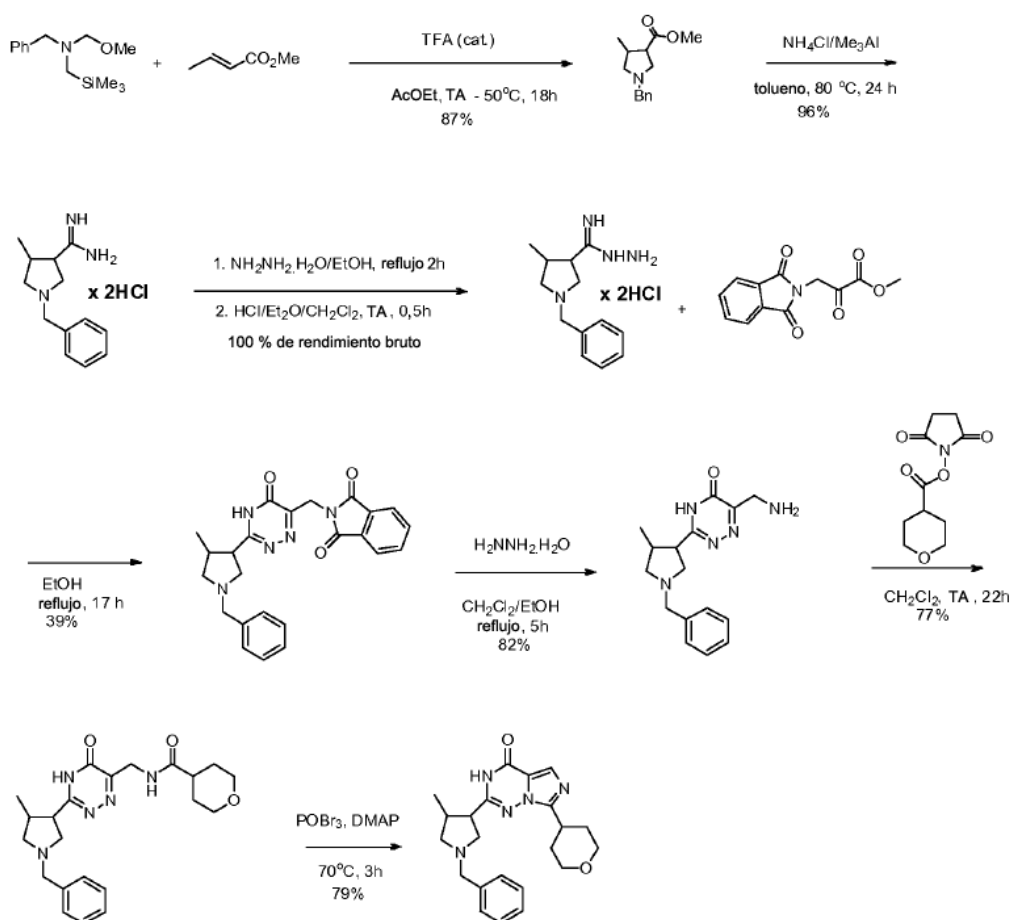
15 Síntesis de 2-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se añadió una solución de  $\text{POBr}_3$  (2,18 g, 7,61 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a una solución de N-((3-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1,04 g, 2,53 mmol) y DMAP (34 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (65 ml) a TA, y se calentó la suspensión resultante a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml), se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 x 90 ml, 2 x 40 ml). Se secó el extracto orgánico sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2), suministrando 2-((3S,4S)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,72 g, al 70 %) en forma de

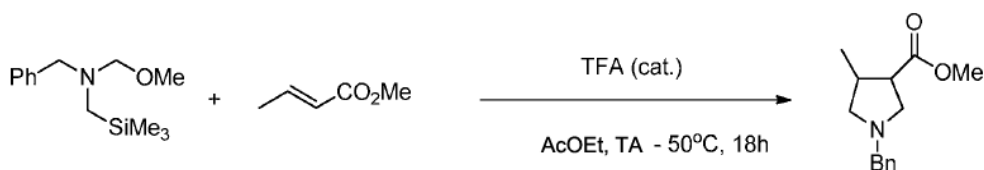
una cera blanca. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 8,33 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 5H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,81 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 3,65-3,52 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 2H), 2,99 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 9,9, 6,3 Hz), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,19-1,84 (m, 5H), 1,23 (d, 3H, J = 6,9 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,25, 153,53, 148,32, 137,16, 128,49, 128,44, 127,34, 127,22, 118,67, 67,42, 67,38, 60,95, 59,15, 55,93, 47,78, 38,15, 32,47, 30,23, 29,97, 19,97.

**ii. Síntesis racémica de (+/-) -2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



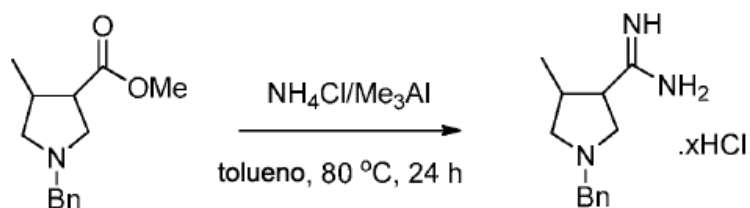
10

Síntesis de (+/-)-(3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo:



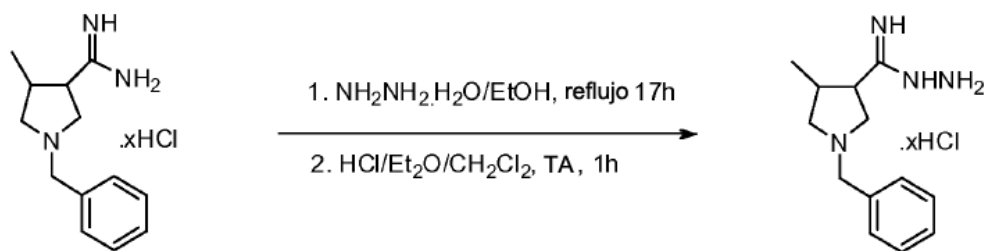
Se añadió gota a gota bencilmetoximetiltrimetilsilanilmetilamina (118,71 g, 500 mmol) a una solución agitada de *trans*-2-pentenoato de metilo (50,00 g, 500 mmol) y TFA (1,0 ml) en acetato de etilo seco (1000 ml) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 50 °C. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (200 ml) y se agitó la mezcla durante 0,5 horas. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa, y se extrajo esta última con AcOEt (150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando el producto bruto en forma de un aceite amarillento, que se purificó por cromatografía (Et<sub>3</sub>N/AcOEt/heptano 1/20/79-1/30/69), obteniendo 101,37 g de (+/-)-(3 (3,4-*trans*)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo claro (87 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,35-7,18 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz), 3,56 (d, 1H, *J* = 12,9 Hz), 2,95-2,74 (m, 3H), 2,60-2,44 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,13 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 174,9, 138,8, 128,5, 128,1, 126,8, 61,6, 60,1, 56,6, 51,7, 50,5, 36,8, 19,8.

15 Síntesis de clorhidrato de (+/-)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida:



Se suspendió cloruro de amonio (26,75 g, 500 mmol) en tolueno seco (600 ml) y se enfrió entonces la mezcla a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de trimetilaluminio en hexano (250 ml, 2,0 M, 500 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que no se observó más desprendimiento de gas (aproximadamente 3 horas). Se añadió (+/-)-(3 (3,4-*trans*)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (23,33 g, 100 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 24 h. Después de enfriar a 0 °C, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición lenta de metanol (500 ml) y se agitó entonces vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtrado con metanol (3 x 150 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando un sólido amarillo. Se trituro el sólido con diclorometano/metanol (1:1, 300 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida, dando clorhidrato de (+/-)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida en forma de una cera amarilla (28,00 g, 96 %). Se usó este compuesto para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60-7,25 (m, 5 H), 4,08 (s a, 2 H), 3,46-3,16 (m, 3 H), 3,03-2,90 (m, 1 H), 2,72-2,50 (m, 2 H), 1,19 (d, 3 H, *J* = 6,3 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,2, 135,7, 130,8, 129,9, 129,7, 61,2, 60,0, 57,2, 50,0, 40,3, 18,0.

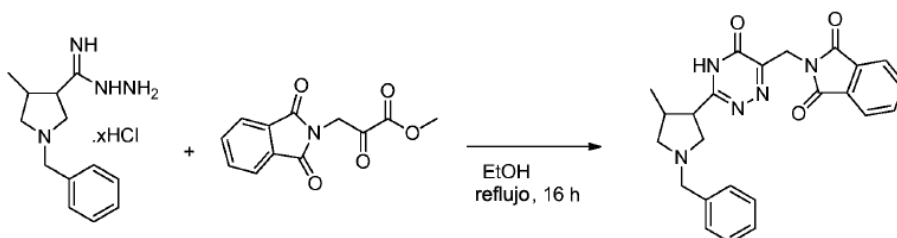
Síntesis de clorhidrato de (+/-)-(3,4-*trans*)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidahidrazida:



Se añadió lentamente una solución de hidrazina monohidratada (2,62 g, 52,4 mmol) en EtOH (20 ml) a una solución de clorhidrato de (+/-)-(3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidamida (15,21 g, 52,4 mmol) en etanol (200 ml). Se agitó la suspensión blanca resultante a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se filtró el sólido blanco. Se concentró el filtrado a presión reducida, dando una cera rosa clara. Se disolvió el material en el mínimo de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se añadió gota a gota a esta solución pegajosa HCl 2 M en éter (70 ml) a TA con agitación. Se añadió entonces éter anhidro (50 ml). Se agitó la suspensión amarilla resultante a TA bajo argón durante 0,5 h. Se filtró el sólido, se aclaró con éter y se secó a alto vacío proporcionando la sal bruta clorhidrato de (+/-)-(3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidahidrazida (16,50 g, 103 %). Se usó este material para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de (+/-)-2-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona:

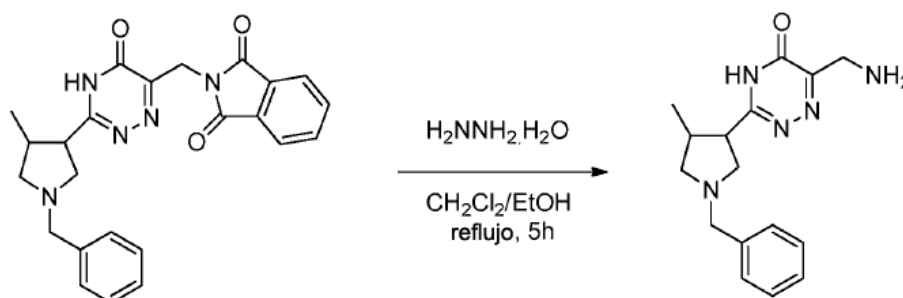
15



Se calentó a reflujo con argón durante 17 h la mezcla de clorhidrato de (+/-)-(3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboximidohidrazida (2,69 g, 8,8 mmol) y 3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-oxopropanoato de metilo (2,18 g, 8,8 mmol) en etanol anhidro (25 ml). Se concentró la mezcla de reacción enfriada a presión reducida y se trituro el residuo con MeOH al 2 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml), dando un sólido amarillo. Se suspendió el sólido en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) y se ajustó el valor de pH a 8 con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se separó la fase orgánica de la fase acuosa y se extrajo esta última con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentrar, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-0,6/9/90,4) dando (+/-)-2-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1,46 g, al 39 %) en forma de un sólido amarillo claro. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92-7,85 (m, 2 H), 7,81-7,74 (m, 2 H), 7,34 (m, 5 H), 4,97 (s, 2 H), 3,98 (d, 1 H,  $J = 12,3$  Hz), 3,89 (d, 1 H,  $J = 12,3$  Hz), 3,40-3,24 (m, 1 H), 3,22-3,17 (m, 2 H), 3,08-2,98 (m, 1 H), 2,65-2,50 (m, 2 H), 1,03 (d, 3 H,  $J = 6,0$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD} / \text{CDCl}_3$ )  $\delta$

168,3, 165,7, 163,7, 148,6, 134,3, 134,0, 132,2, 129,6, 128,9, 128,7, 123,4, 60,6, 59,6, 57,4, 50,3, 38,8, 37,7, 17,6.

Síntesis de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona:

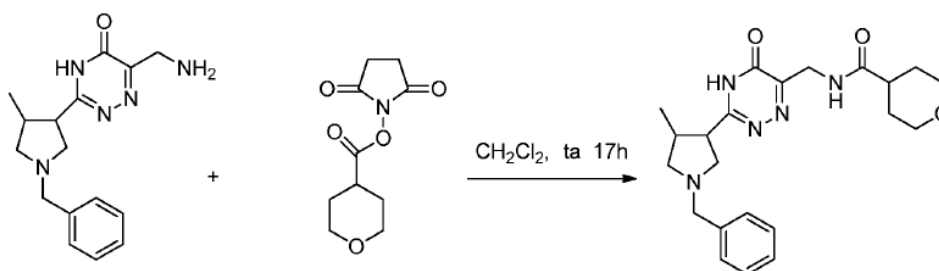


5

Se añadió hidrazina monohidratada (0,64 g, 12,7 mmol) a una mezcla de (+/-)-2-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)isoindolin-1,3-diona (2,19 g, 5,1 mmol) en diclorometano/etanol (1:1, 80 ml) a TA, se agitó la suspensión resultante y se calentó a reflujo durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción enfriada y se aclaró la torta de filtrado con diclorometano/etanol (1:1, 80 ml). Se concentraron los filtrados combinados a presión reducida, dando una mezcla bruta que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,5/7,5/92-1/15/84), proporcionando (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,25 g, 82 %) en forma de una cera blanquecina. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,27 (m, 5 H), 4,04 (s a, 2 H), 3,88 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 3,80 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 3,20-2,92 (m, 4 H), 2,63-2,55 (m, 2 H), 1,08 (d, 3 H, J = 5,7 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 170,0, 166,5, 150,1, 137,8, 130,6, 129,6, 128,9, 62,4, 61,3, 60,1, 53,2, 41,3, 39,9, 18,8.

Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahydro-2H-pirano-4-carboxamida:

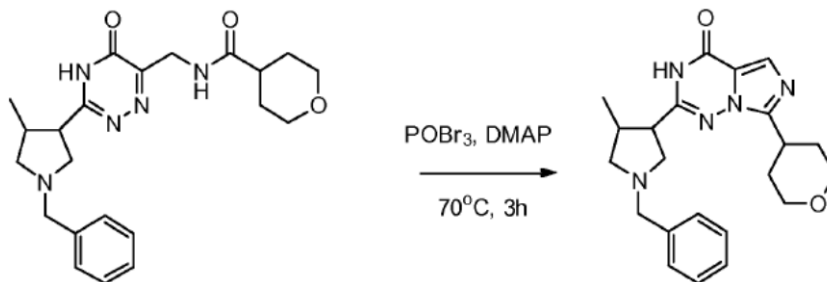
20



Se añadió tetrahydro-2H-pirano-4-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,19 g, 5,01 mmol) a una suspensión de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,00 g, 3,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 22 h. Se filtró la mezcla de reacción. Se lavó el filtrado con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x 10 ml). Se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub> (3 x 10 ml). Se

secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{MgSO}_4$ . La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-1/15/84) da (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (1,06 g, 77 %) en forma de un sólido amarillo. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,99 (s a, 1 H, a), 7,36-7,26 (m, 5 H), 6,81 (s a, 1H), 4,50 (d, 2 H,  $J = 4,5$  Hz), 4,04-3,78 (m, 4 H), 3,46-3,37 (m, 3 H), 3,20 (s a, 1H), 3,04-2,75 (m, 2 H), 2,60-2,28 (m, 2 H), 2,28-2,15 (m, 1 H), 1,91-1,77 (m, 4 H), 1,13 (d, 3 H,  $J = 6,3$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,2, 165,8, 162,3, 151,0, 134,8, 129,0, 128,8, 128,2, 67,3, 60,5, 59,6, 56,4, 50,0, 42,2, 39,9, 38,8, 29,2, 19,5.

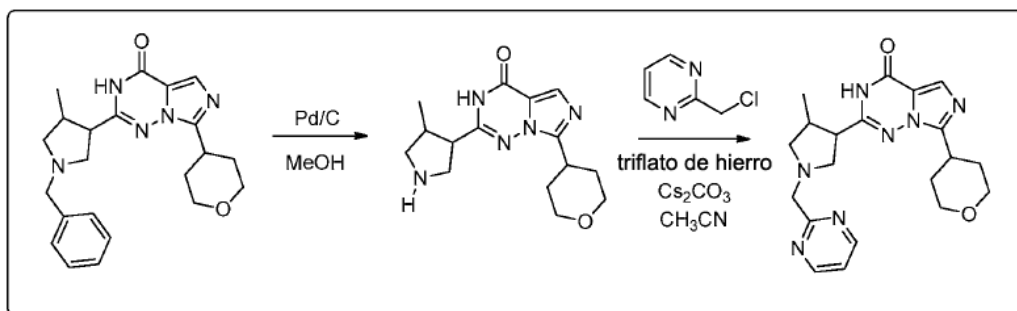
Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



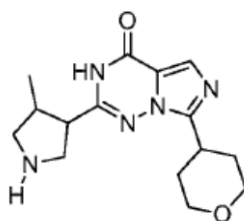
15 Se añadió una solución de  $\text{POBr}_3$  (1045 mg, 3,6 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a una solución de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (500 mg, 1,2 mmol) y DMAP (15 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a TA, y se calentó la suspensión resultante a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 ml). Se secó el  
 20 extracto orgánico sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-0,5/7,5/92), suministrando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (380 mg, 79 %) en forma de una cera amarilla. Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona racémica por Chiralpak IA, 250x20 mm, 5  $\mu\text{m}$  (100 mg de carga; TEA al 0,1 %  
 25 en n-hexano:IPA (90:10) como fase móvil), obteniendo (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona. (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 4H), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,28-2,24 (m,  
 30 1H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,09 (d, 3H); Masa (ESI): 394 [ $\text{M}^++1$ ]; UPLC (pureza): 99,07 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu\text{m}$ ; RT 1,42 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,34 % de ee,  $R_t = 17,21$  min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal:

1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{27}$ :  $-22,72^\circ$  ( $c= 0,25$ , DCM). (+)-2-((3,4-Trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,09 (d, 3H); Masa (ESI): 5 394  $[M^++1]$ ; UPLC (pureza): 99,73 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,42 min., TFA (ac) al 0,025 %TFA:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral 99,55 % de ee,  $R_t= 21,37$  min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{27}$ :  $+22,22^\circ$  ( $c= 0,25$ , DCM).

10 **iii. Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



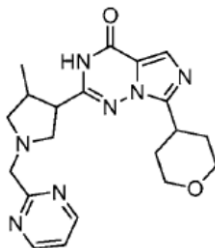
15 Síntesis de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se añadió Pd-C al 10 % (150 mg) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,5 g 1,27 mmol) en MeOH (30 ml) y se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de  $H_2$  (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo el producto bruto. Se trituró el material bruto con pentano, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (360 mg, 1,18 mmol, 94 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,58 (s, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 304  $[M^++1]$ ; LC-MS: 98,57 %; 304 ( $M^++1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 1,77 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,43 %; (columna; Acquity UPLC HSS

T3, 2,1×100 mm, 1,7 μ; RT 2,83 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf: 0,2); rotación óptica  $[\alpha]_D^{27}$ : -69 ° (c = 0,25, DMF).

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

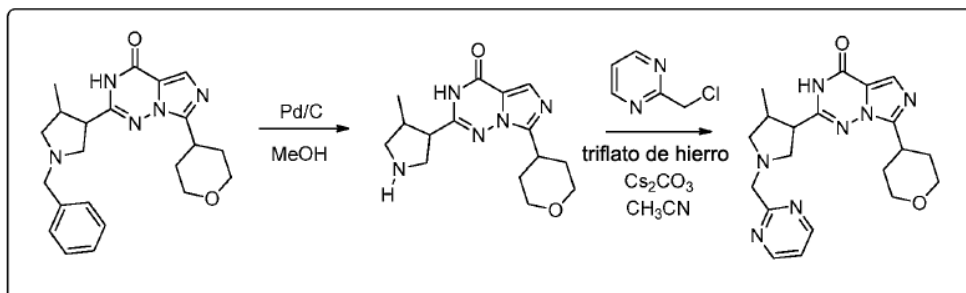


Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (46,46 mg, 0,36 mmol), triflato de hierro (33,20 mg, 0,066 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 mg, 0,72 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,33 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 46 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,78 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 396.5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 95,73 %; 396,4 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,91 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,06 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 2,1×100 mm, 1,7 μ; RT 2,75 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 26,48 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +115,88 ° (c= 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,7).

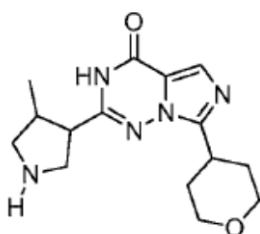
25

**iv. Síntesis de (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**





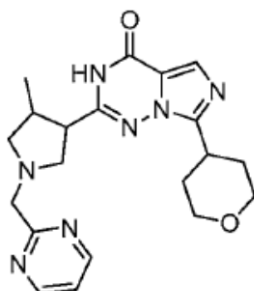
Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5

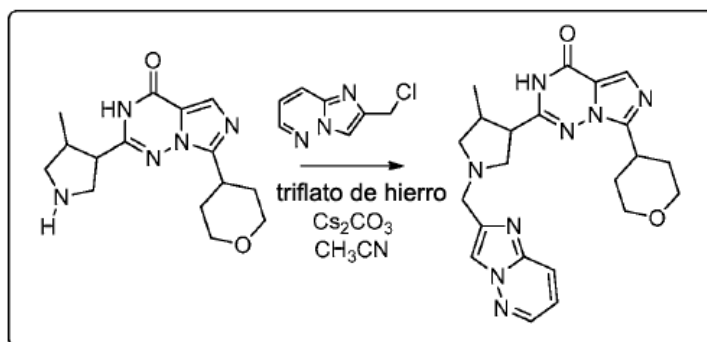
Se añadió Pd-C al 10 % (150 mg) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,5 g 1,27 mmol) en MeOH (30 ml) y se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo el producto bruto. Se trituró el material bruto con n-pentano, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (365 mg, 1,20 mmol, 95 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,56 (s, 1H), 3,96-3,87 (m, 5H), 3,52-3,48 (m, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 0,96 (d, 3H); LC-MS: 98,34 %; 304,8 (M<sup>+</sup>+1); (columna; Chromolith RP-18e, (100×4,6 mm); RT 3,47 15 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 98,81 %; (columna; Acquity HSS T3, 2,1×100 mm, 1,7 μ; RT 2,77 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub>: 0,2); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>: +61 ° (c= 0,25, DMF).

Síntesis de (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (34 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24 mg, 0,047 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161 mg, 0,49 mmol) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se lavó entonces además con pentano, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 52 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,67 (s a, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,62-2,59 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 4H), 1,14 (d, 3H); Masa (ESI): 396 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 96,67 %; 396 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,64 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza: 99,80 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 2,1x100 mm, 1,7 μ; RT 2,94 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; HPLC quiral: 99,35 % de ee, R<sub>t</sub>= 41,20 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano (B):etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -116,01 ° (c= 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,5).

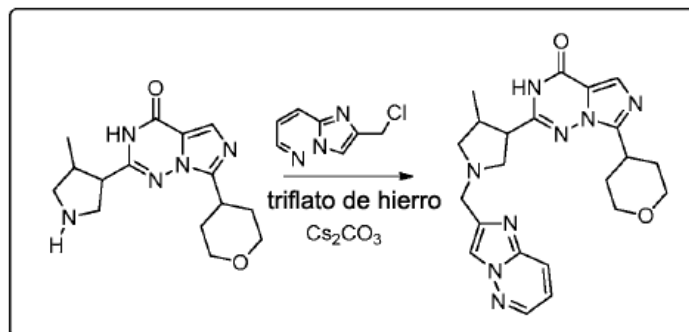
20 **v. Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



25 Se añadieron 2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (60,62 mg, 0,36 mmol), triflato de hierro (33,20 mg, 0,066 mmol)

y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 mg, 0,72 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,1 g, 0,33 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se enfrió la mezcla de reacción a TA; se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 51,95 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,45 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 5H), 3,08-3,04 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,08 (d, 3H); Masa (ESI): 435 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 93,22 %; 435 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,62 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); HPLC (pureza): 99,91 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,21 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,14 % de ee, R<sub>t</sub>= 22,18 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 40:60); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 48,76 ° (c= 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,5).

**vi. Síntesis de (-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



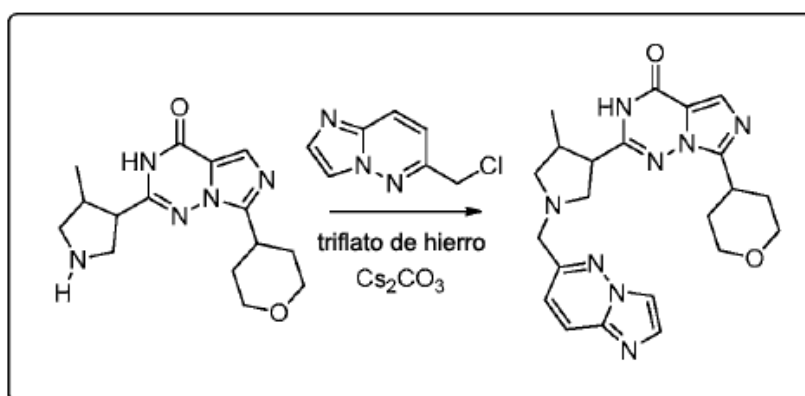
20

Se añadieron 2-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (90 mg, 0,54 mmol), trifato de hierro (48 mg, 0,095 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (322 mg, 0,99 mmol) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (150 mg, 0,49 mmol) en ACN (20 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se trituró entonces con n-pentano, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (78 mg, 36 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,48 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 6H), 3,12-3,04 (m, 3H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 4H), 1,09 (d, 3H); Masa (ESI): 435

30

[M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,00 %; 435 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,54 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,79 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,20 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,32 % de ee, R<sub>t</sub>= 36,69 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 40:60); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -45,21 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,5).

v. (-)-2-((3,4-trans)-1-(Imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

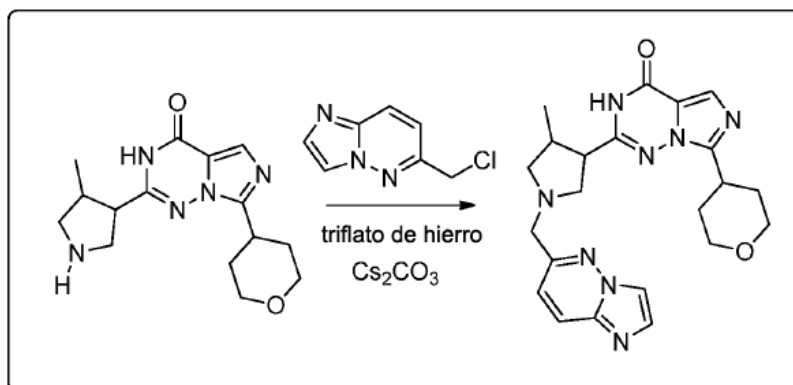


10

Se añadieron 6-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (60,6 mg, 0,33 mmol), trifato de hierro (33,2 mg, 0,066 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 mg, 0,66 mmol) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,33 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se lavó entonces además con DCM al 20 %/éter, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (55 mg, 38 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,67 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,94-3,78 (m, 4H), 3,52-3,48 (m, 3H), 3,18-2,82 (m, 4H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 435,5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 96,67 %; 435,6 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-Select C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,54 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua: ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 95,02 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 2,1x100 mm, 1,7 μ; RT 2,86 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; HPLC quiral 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 35,95 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 25:75); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -101,22 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,5).

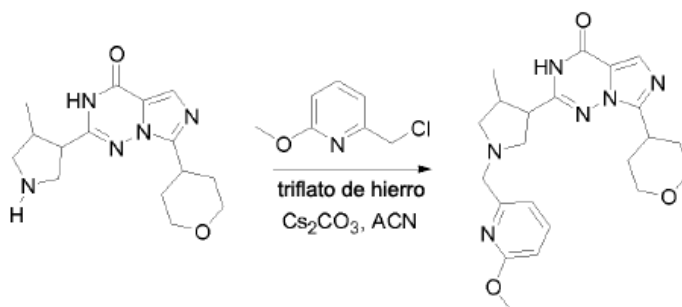
vi. (+)-2-((3,4-trans)-1-(Imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

30



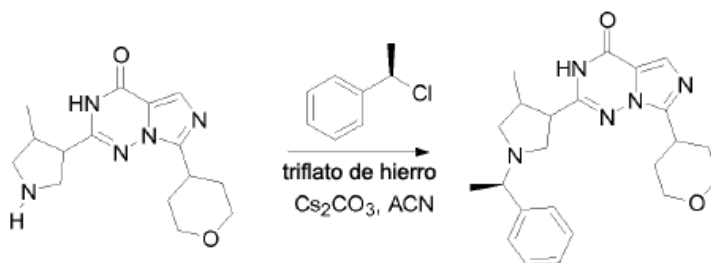
Se añadieron 6-(clorometil)imidazo[1,2-b]piridazina (60,62 mg, 0,36 mmol), triflato de hierro (33,2 mg, 0,066 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (236 mg, 0,72 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,33 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se lavó entonces además con DCM al 20 %/éter, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-1-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-ilmetil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 49 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,62 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 3,92-3,74 (m, 4H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 4H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 435,5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 94,75 %; 435,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,04 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,45 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 2,1x100 mm, 1,7 μ; RT 2,89 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; HPLC quiral: 98,98 % de ee, R<sub>t</sub>= 53,89 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 25:75); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: + 118,00 ° (c= 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,54).

20 **vii. Esquema X: (+)-2-((3,4-trans)-1-(6-Metoxipiridin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadieron 2-(clorometil)-6-metoxipiridina (39 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (55 mg, 52 %) en forma de un sólido verde pálido. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,48 (s a, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,98-2,97 (m, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,14 (d, 3H); Masa (ESI): 425,4 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 95,85 %; 425 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,05 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,10 %; (columna; Acquity UPLC BEH C-18, (2,1x50 mm, 1,7 μ); RT 1,35 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 95,11 % de ee, R<sub>t</sub>= 12,04 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 7,28 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,6).

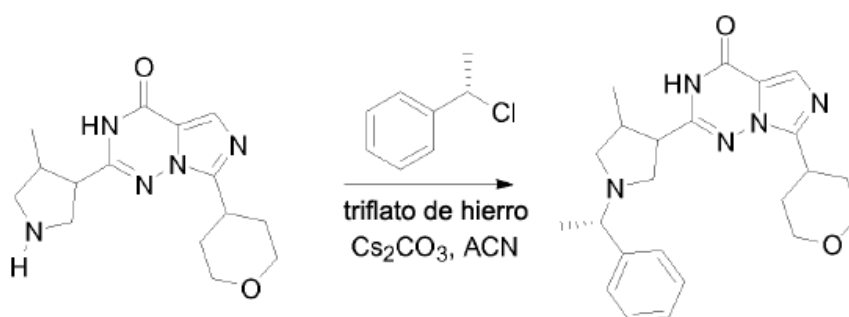
viii. (-)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-((R)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se añadieron (R)-(1-cloroetil)benceno (38 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando el producto deseado en forma de una mezcla racémica que, tras purificación por HPLC preparativa quiral, facilitó (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((R)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (9 mg, 9 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 4H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H), 1,89-1,82 (m,

4H), 1,28 (d, 3H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 406 [M<sup>-</sup>1]; LC-MS: 86,11 %; 408,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,69 min., TFA ac. al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 87,57 %; (columna; Acquity UPLC BEH C-18, 2,1 x50 mm, 1,7 μ; RT 1,43 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 8,82 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm), 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 5 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -85,66 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,6).

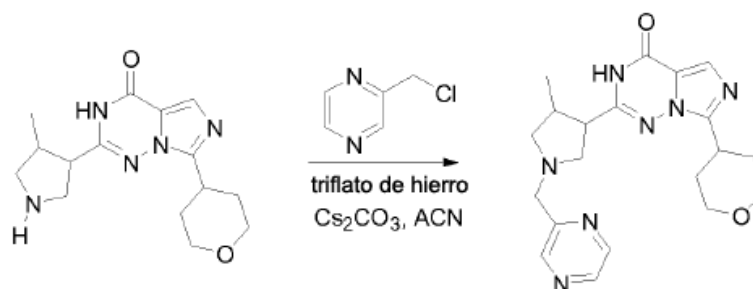
**ix. (+)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



10

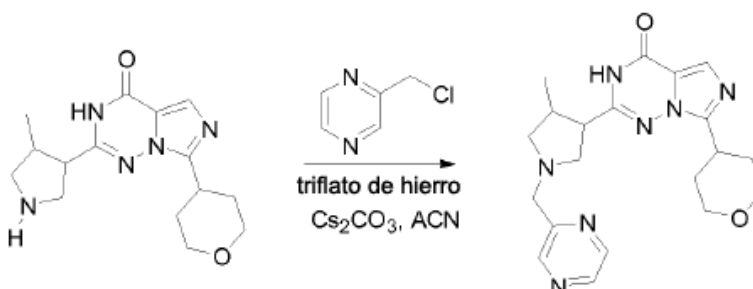
Se añadieron (S)-1-(cloroetil)benceno (38 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 15 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando el producto deseado en forma de una mezcla racémica que, tras purificación por HPLC preparativa quiral, facilitó (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-((S)-1-20 feniletil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (12 mg, 12 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 3H), 3,42-3,37 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,32 (d, 3H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 408 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 86,88 %; 408,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,67 min., TFA ac. al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 87,11 %; 25 (columna; Acquity UPLC BEH C-18, 2,1 x50 mm, 1,7 μ; RT 1,42 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,44 % de ee, R<sub>t</sub>= 11,01 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm), 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +96,90 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,4).

**30 x. (-)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadieron 2-(clorometil)pirazina (34,85 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (45 mg, 46 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO *d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  11,78 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 3,97-3,94 (m, 3H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 4H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 396 [ $\text{M}^+ + 1$ ]; LC-MS: 97,39 %; 396 ( $\text{M}^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,44 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,61 %; 15 (columna; Acquity UPLC HSS T3 (2,1x100mm, 1,7  $\mu$ ); RT 2,89 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; HPLC quiral: 99,90 % de ee,  $R_t = 38,93$  min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : -67,24 ° (c = 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,46).

20 **xi.** (+)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

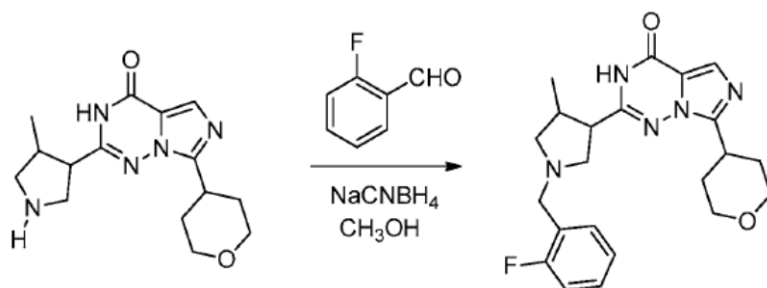


25 Se añadieron 2-(clorometil)pirazina (34,85 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177



mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirazin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (42 mg, 43 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,67 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 3,94-3,91 (m, 3H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 396 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 94,22 %; 396 (M<sup>+</sup>+1); (columna; Eclipse XDB C-18, (150x4,6 mm, 5,0 μ); RT 5,35 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 95,66%; (columna; Acquity BEH C-18 (50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,11 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 25,25 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: +60,52° (c= 0,5, DCM); TLC: MeOH al 10 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,46).

**xii. (+)-2-((3,4-trans)-1-(2-Fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



20

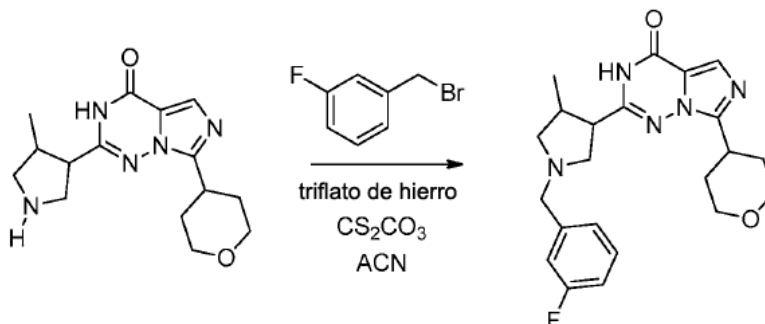
Se agitó una mezcla de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,198 mmol) y 2-fluorobenzaldehído (27 mg, 0,22 mmol) en MeOH (5 ml) a TA durante 2 h bajo atmósfera inerte. Se añadió a esto NaCNBH<sub>4</sub> (37 mg, 0,59 mmol) y se continuó la agitación durante otras 6 h a TA. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-1-(2-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,06 g, 75 %) en forma de un sólido pegajoso. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 3H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 4H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 412,4 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,97 %; 412,6 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x4,6 mm, 5,0 μ); RT 2,55 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,92 %;

30

(columna; Acquity UPLC BEH C-18, (2,1x50 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,37 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : + 14,83  $^\circ$  (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,7).

**xiii. (-)-2-((3,4-trans)-1-(3-Fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-**

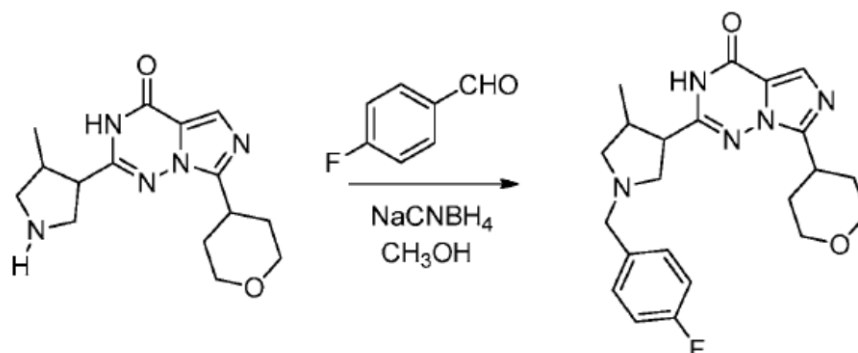
**5 f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadieron 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (37,7 mg, 0,19 mmol), triflato de hierro (16,6 mg, 0,03 mmol) y  
 10  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (118 mg, 0,36 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70  $^\circ\text{C}$  la mezcla de reacción y se agitó durante 12 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó  
 15 el material bruto por HPLC preparativa, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-1-(3-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (15 mg, 22 %) en forma de un sólido pegajoso. RMN- $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 3H), 2,94-2,91 (m, 3H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 4H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 412,5  $[\text{M}^++1]$ ; LC-MS: 94,10 %; 412,4  $(\text{M}^++1)$ ; (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  
 20  $\mu$ ); RT 3,87 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,81 %; (columna; Acquity UPLC BEH C-18, (50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,41 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : -1,216  $^\circ$  (c= 0,5, MeOH). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,6).

**xiv. (+)-2-((3,4-trans)-1-(4-Fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-**

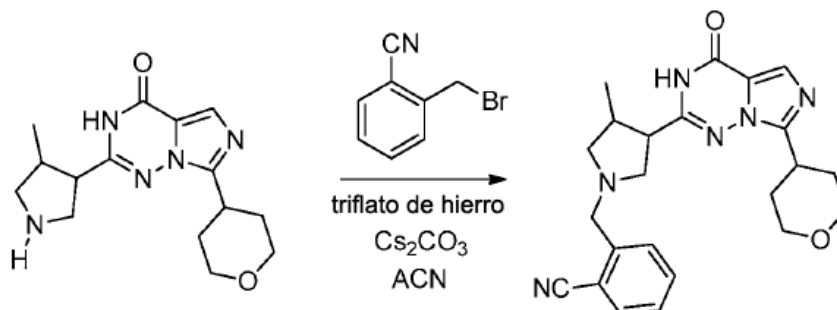
**25 f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se agitó una mezcla de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (22,5 mg, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) a TA durante 2 h bajo 5 atmósfera inerte. Se añadió a esto NaCNBH<sub>4</sub> (31 mg, 0,49 mmol) y se continuó la agitación durante otras 6 h a TA. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se trituró entonces con n-pentano, facilitando (+)-2-10 ((3,4-trans)-1-(4-fluorobencil)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (45 mg, 66 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 3,96-3,94 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 4H), 1,07 (d, 3H); LC-MS: 94,33 %; 412,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,71 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 15 95,95 %; (columna; Acquity BEH C-18, (50x2,1 mm, 1,7 μ); RT 1,51 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +16,44 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,8).

**xv. (+)-2-(((3,4-trans)-3-Metil-4-(4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo:**

20

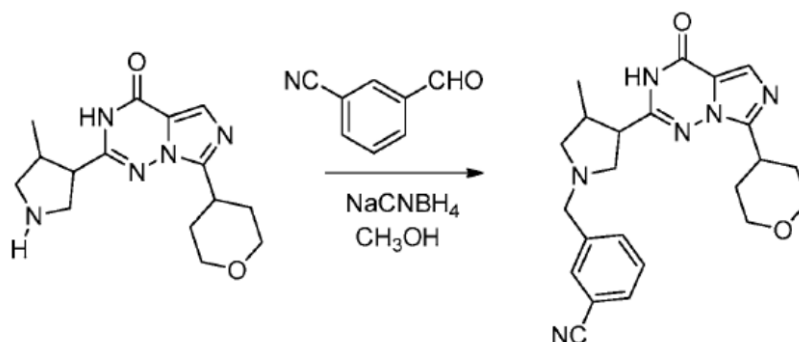


Se añadieron 2-(bromometil)benzonitrilo (53,37 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

(177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo (35 mg, 34 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 11,62 (s a, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 4H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 419,4 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 95,93 %; 419,7 (M<sup>+</sup>+1); (columna; Eclipse XDB C-18, (150x4,6 mm, 5,0 μ); RT 7,21 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 99,32 %; (columna; Acquity BEH C-18 (50x2,1 mm, 1,7 μ); RT 1,41 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +7,28 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,5).

15

**xvi. (+)-3-(((3,4-trans)-3-Metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo:**



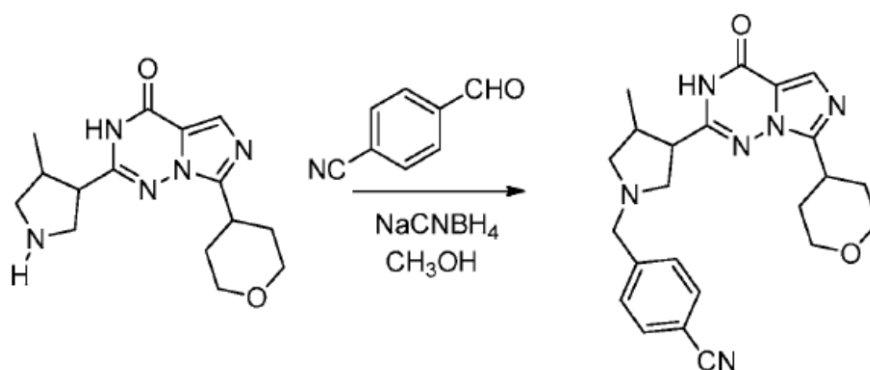
20

Se agitó una mezcla de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y 3-formilbenzonitrilo (23,7 mg, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) a TA durante 2 h bajo atmósfera inerte. Se añadió a esto NaCNBH<sub>4</sub> (31 mg, 0,49 mmol) y se continuó la agitación durante otras 6 h a TA. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por HPLC preparativa, facilitando (+)-3-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo (40 mg, 58 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); LC-MS: 97,10 %; 419,7 (M<sup>+</sup>+1);

30

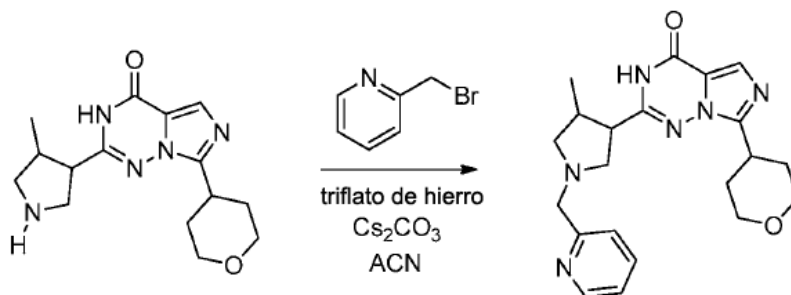
(columna; X-bridge C-18, (50x4,6 mm, 5  $\mu$ ); RT 2,49 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,81 %; (columna; Acquity BEH C-18, (50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,44 min., TFA (ac.) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{23}$ : +5,11  $^\circ$  (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,8).

5 **xvii.** **(-)-4-(((3,4-trans)-3-Metil-4-(4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo:**



10 Se agitó una mezcla de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,16 mmol) y 4-formilbenzonitrilo (23,7 mg, 0,18 mmol) en MeOH (5 ml) a TA durante 2 h bajo atmósfera inerte. Se añadió a esto NaCNBH<sub>4</sub> (31 mg, 0,49 mmol) y se continuó la agitación durante otras 6 h a TA. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se evaporaron los productos volátiles a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua enfriada con hielo y se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Se secó la fase  
 15 orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por HPLC preparativa, facilitando (-)-4-(((3,4-trans)-3-metil-4-(4-oxo-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)pirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo (40 mg, 58 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,78 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 4,95-4,91 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 3H), 2,68-2,64 (m, 1H), 2,34-2,28 (m,  
 20 1H), 1,87-1,82 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 419,5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,59 %; 419,6 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,46 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,56 %; (columna; Acquity BEH C-18, (50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,43 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{23}$ : -5,368  $^\circ$  (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,7).

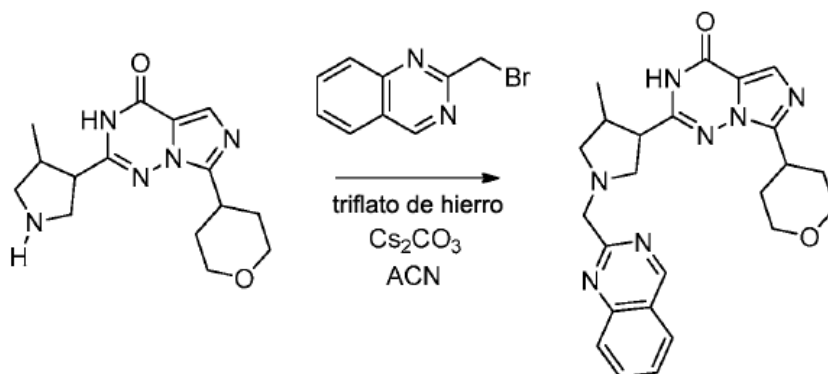
25 **xviii.** **(+)-2-(((3,4-trans)-4-Metil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadieron 2-(clorometil)piridina (44,46 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (por TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(piridin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (20 mg, 20 %) en forma de un sólido pegajoso. RMN- $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  8,47 (d, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,01-3,27 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 395,3 [ $\text{M}^+$ +1]; LC-MS: 98,60 %; 395,2 ( $\text{M}^+$ +1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,16 min., TFA al 0,1 % en agua:ACN; 0,50 ml/min); UPLC (pureza): 97,79 %; (columna; Acquity UPLC BEH C-18 (2,1x50 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,23 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +11,24 ° (c=0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,6).

**xix. (-)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

20

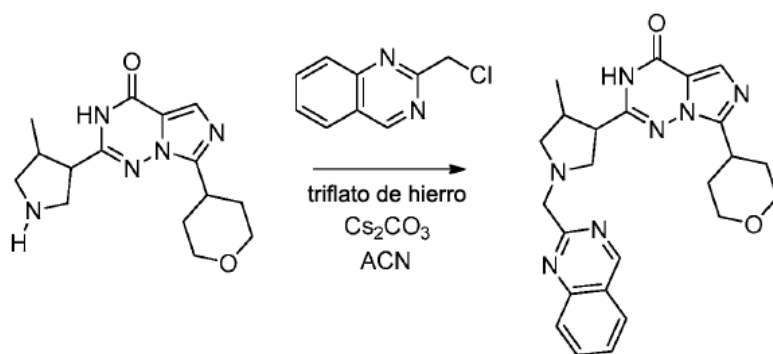


Se añadieron 2-(clorometil)quinazolina (48,6 mg, 0,272 mmol), triflato de hierro (24,9 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177,5 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada del compuesto (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-

(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,247 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 6 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 45 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,77 (t, 2H), 4,24 (d, 1H), 4,01-3,92 (m, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,81 (c, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,41 (t, 1H), 1,85 (s, 4H), 1,14 (d, 3H); Masa (ESI): 446 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,83 %; 447,1 (M<sup>+</sup>+1); (columna; XDB C-18, (150x4,6 mm, 5 μm); RT 5,04 min., TFA al 0,1 % en agua:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 99,01 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μm; RT 1,42 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:DMSO; 0,50 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/DCM (R<sub>f</sub>: 0,5). HPLC quiral: 96,49 % de ee, R<sub>t</sub>= 43,76 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -128,77° (c= 0,5, DCM).

15

**xx. (+)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



20

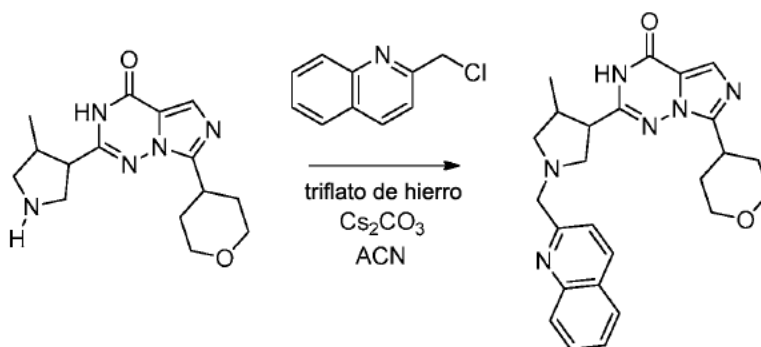
Se añadieron 2-(clorometil)quinazolina (48,46 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (24,90 mg, 0,049 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70 °C la mezcla de reacción y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (40,2 mg, 37 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,07-8,02 (m, 2H), 7,78-7,65 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 446,3 [M<sup>+</sup>+1];

30

LC-MS: 96,13 %; 446,6 ( $M^+ + 1$ ); (columna; Eclipse XDB C-18, (150x4,6 mm, 5  $\mu$ ); RT 6,84 min.,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  5,0 mM:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 97,52 %; (columna; Acquity BEH C-18 (50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,46 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +130,89  $^\circ$  (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,7).

5

**xxi. (-)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

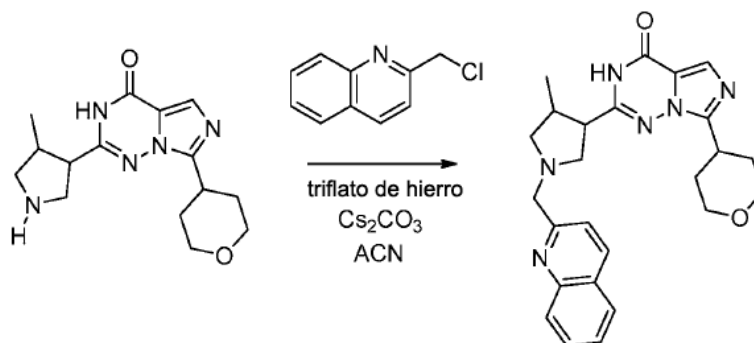


10

Se añadieron 2-(clorometil)quinolina (58,3 mg, 0,272 mmol), triflato de hierro (24 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,247 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó a 70  $^\circ\text{C}$  la mezcla de reacción resultante y se agitó durante 6 h. Después de la terminación de la reacción, se diluyó la  
 15 mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 42 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN- $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,33 (d, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,77-7,52 (m, 4H), 4,01-3,97 (m, 4H),  
 20 3,52-3,48 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,85 (c, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,39 (t, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 445 [ $M^+ + 1$ ]; LC-MS: 93,62 %; 445,5 ( $M^+ + 1$ ); (columna; XDB C-18, (150x4,6 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ ); RT 5,39 min., TFA acuoso al 0,1 %:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 96,63 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,59 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,5). HPLC quiral: 99,12 % de ee,  $R_t$ = 20,83 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 25  
 25 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : -87,99  $^\circ$  (c= 0,5, DCM).

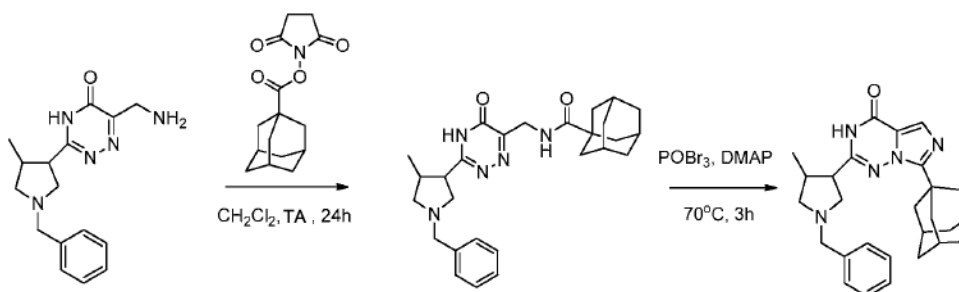
**xxii. (+)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**





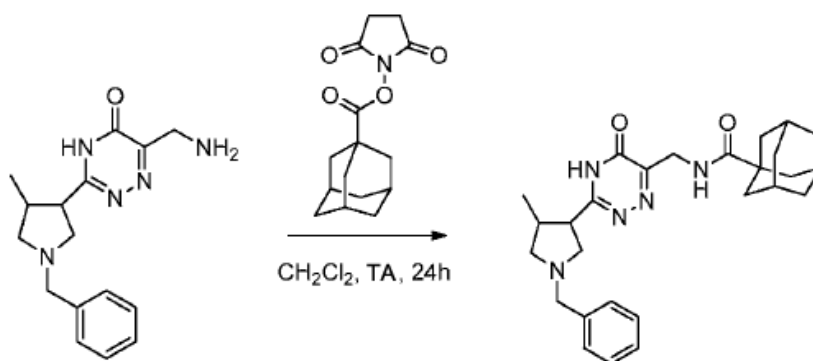
Se añadieron 2-(clorometil)quinolina (63 mg, 0,29 mmol), triflato de hierro (24 mg, 0,049 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177 mg, 0,54 mmol) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,24 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después de la terminación del material de partida (por TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (65 mg, 59 %) en forma de un sólido pegajoso. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,32 (d, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 4H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 445,7 [ $M^+ + 1$ ]; LC-MS: 94,58 %; 445,2 ( $M^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,21 min., TFA al 0,1 % en agua:ACN; 0,80 ml/min); UPLC (pureza): 94,28 %; (columna; Acquity BEH C-18 (50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ); RT 1,56 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; rotación óptica  $[\alpha]_D^{21}$ : +78,42 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,6).

**xxiii. (+)-7-((1s,3R)-Adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Síntesis de (+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-

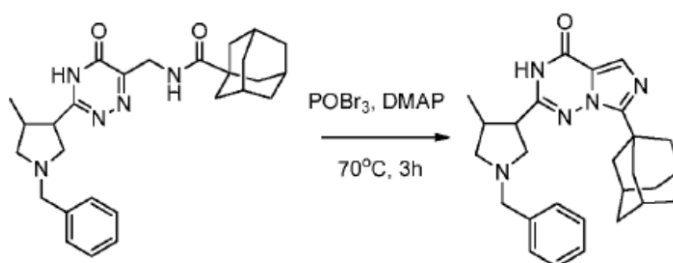
il)metil)adamantano-1-carboxamida:



5 Se añadió (3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,46 g, 5,26 mmol) a una suspensión de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,05 g, 3,51 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 ml) a TA. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se retiró el disolvente a presión reducida, dando un sólido amarillo. La cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,1/1,5/98,4-1/15/84) proporcionó (+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-  
10 metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)adamantano-1-carboxamida (1,19 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s a, 1 H), 7,38-7,30 (m, 5 H), 7,07 (s a, 1 H), 4,49 (d, 2 H,  $J = 4,8$  Hz), 4,04 (d, 1 H,  $J = 12,6$  Hz), 3,92 (d, 1 H,  $J = 12,9$  Hz), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 2 H), 2,70-2,45 (m, 2 H), 2,03 (s a, 3 H), 1,90 (s a, 6 H), 1,72 (s a, 6 H), 1,08 (d, 3 H,  $J = 6,3$  Hz); RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,0, 165,1, 162,8, 150,7, 134,3, 131,9, 129,2, 128,6, 128,3, 60,3, 59,5, 56,8, 50,1, 40,7,  
15 39,7, 39,1, 38,5, 36,4, 28,0, 18,3.

Síntesis de (+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

20



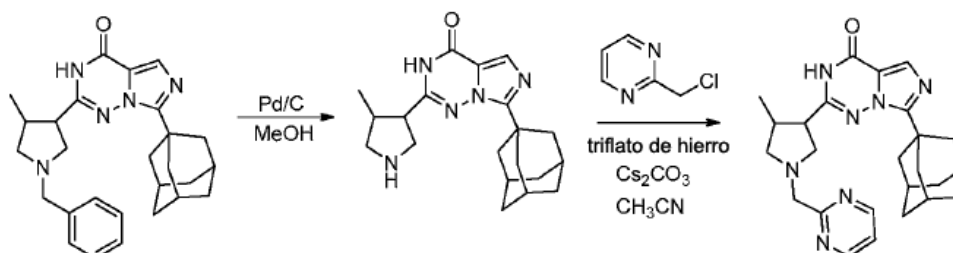
Se añadió un solución de  $\text{POBr}_3$  (373 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a una solución de (+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)adamantano-1-carboxamida (200

mg, 0,43 mmol) y DMAP (5 mg, 0,04 mmol) en acetonitrilo (8 ml) a TA, y se calentó a 70 °C la suspensión resultante durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml), se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Se secó el extracto orgánico sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2), suministrando (+/-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (120 mg, 62 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. Pureza (HPLC): 96,1 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 9,10 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50-7,24 (m, 5H), 3,81 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,36 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,76 (dd, *J* = 6,2, 2,4 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,26 (s a, 6H), 2,08 (s a, 3H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,80 (s a, 6H), 1,22 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,61, 152,15, 151,79, 137,29, 128,53, 128,50, 127,40, 126,89, 119,35, 61,12, 59,32, 56,10, 48,15, 39,09, 38,24, 36,71, 36,06, 28,25, 20,14; HRMS: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>), 444,2758; encontrado, 444,2768. Se purificó (+/-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona racémica mediante Chiralpak IC, 250x20 mm, 5 μm (80 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 de ((+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 de ((-)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización son como siguen: (+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 3H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 6H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 6H), 1,14 (d, 3H); Masa (ESI): 444 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,86 %; 444 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 4,44 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,51 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 2,00 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,73 % de ee, R<sub>t</sub> = 9,70 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B : 80:20); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +16,15 ° (c= 0,5, DCM). 16874

(-)-7-((1s,3R)-Adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,62 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,34-4,28 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 6H), 2,07-2,02 (m, 3H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,18 (d, 3H); Masa (ESI): 444 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 98,74 %; 444 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 4,43 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,17 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,99 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 98,98 % de ee, R<sub>t</sub> = 12,32 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B : 80:20); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -20,78 ° (c= 0,5, DCM). 16875

35

**xxiv. (+)-7-((1s,3R)-Adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadió Pd/C (55 mg, catalítico) a una solución agitada de (+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (160 mg, 0,36 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

5 Se agitó la reacción a TA durante 16 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secaron los productos volátiles a vacío. Se lavó el residuo obtenido con n-pentano (2 veces) y se secó a presión reducida, facilitando 7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (95 mg, 75 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,71 (c, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,76 (s, 6H),

10 1,05 (d, 3H); LC-MS: 92,03 %; 355,5 [(M<sup>+</sup>+2)]; (columna; Eclipse XDBC-18, (150×4,6 mm, 5 μm); RT 5,35 min., TFA acuoso al 0,1 %:ACN; 1,0 ml/min); UPLC (pureza): 96,4 %; (columna; Acquity BEH C18, 2,1×50 mm, 1,7 μm; RT 1,61 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,1). Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (19 mg, 0,1 mmol) y triflato de hierro (14 mg, 0,02 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 mg, 0,2

15 mmol) a una solución agitada de 7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 0,14 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por

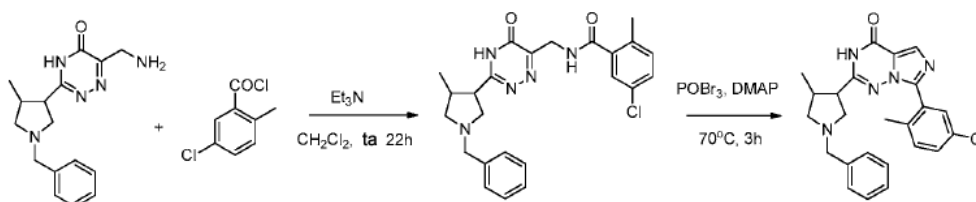
20 cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-7-((1s,3R)-adamantan-1-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (20 mg, 32 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,79 (d, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,09 (c, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,80 (c, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,42 (t, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 446 [(M<sup>+</sup>+1)]; LC-MS: 97,27 %; 446 [(M<sup>+</sup>+1)]; (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,91 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,78 %; (columna; Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 mm, 1,7

25 μm; RT 1,63 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 99,28 % de ee, R<sub>t</sub>= 10,92 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +98,4 ° (c= 0,5, DCM).

**xxv. (+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-**

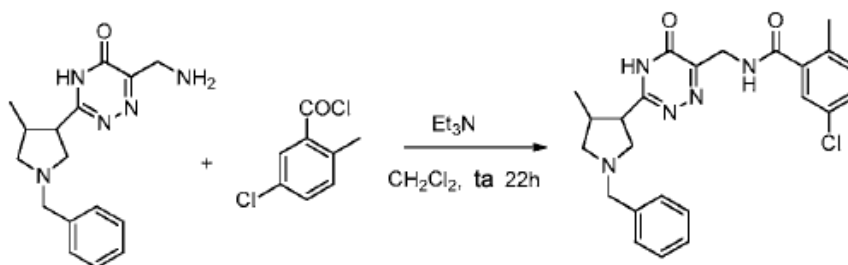
30 **ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-**

**ona:**



Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-cloro-2-metilbenzamida:

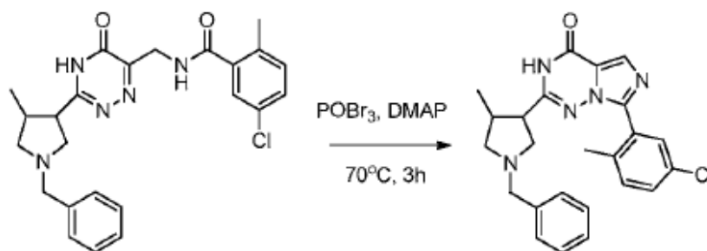
5



Se añadió gota a gota cloruro de 5-cloro-2-metilbenzoilo (0,97 g, 5,11 mmol) a una suspensión de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,02 g, 3,41 mmol) y trietilamina (1,04 g, 10,23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml) a TA. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 22 h. Después de dicho tiempo, se filtró el precipitado y se lavó la torta de filtrado con CHCl<sub>3</sub>. Se mezcló el filtrado con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml). Se separó la fase orgánica de la fase acuosa y se extrajo esta última con CHCl<sub>3</sub> (20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO<sub>4</sub>. La filtración y concentración dieron una espuma amarilla. La cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-1/15/84) proporcionó 15 (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-cloro-2-metilbenzamida (1,10 g, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz), 7,38-7,30 (m, 5 H), 7,24 (dd, 1 H, *J* = 7,8, 2,1 Hz), 7,14 (d, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 6,97 (s a, 1 H), 4,66 (d, 2 H, *J* = 5,1 Hz), 3,91 (d, 1 H, *J* = 12,3 Hz), 3,78 (d, 1 H, *J* = 12,3 Hz), 3,48-3,37 (m, 1 H), 3,25-3,14 (m, 1 H), 3,05-2,78 (m, 2 H), 2,58-2,42 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,30-2,14 (m, 1 H), 1,13 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, 20 CDCl<sub>3</sub>) δ 168,3, 165,8, 160,7, 151,0, 1137,3, 135,9, 134,6, 132,2, 131,3, 129,8, 128,8, 128,7, 128,0, 126,9, 60,6, 59,5, 56,3, 49,8, 40,1, 38,9, 19,8, 19,4.

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

25



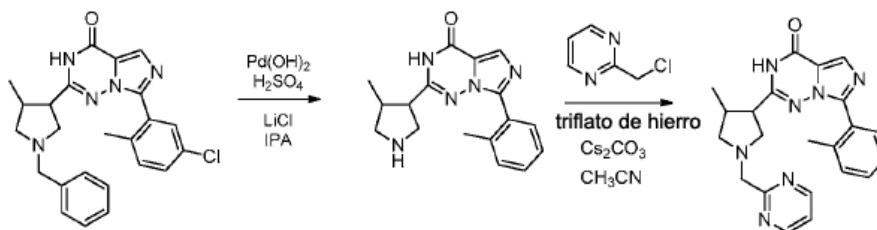
Se añadió una solución de POBr<sub>3</sub> (210 mg, 0,73 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a una solución de (+/-)-N-((3-(3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-5-cloro-2-metilbenzamida (110 mg, 0,24 mmol) y DMAP (4 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a TA, y se calentó la suspensión resultante a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Se secó el extracto orgánico sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,05/0,75/99,2-0,3/4,5/95,2), suministrando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (68 mg, 64 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. Pureza (HPLC): 97,2 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 7,98 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 7,42-7,21 (m, 7H), 3,82 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,51, 154,25, 143,18, 137,17, 136,86, 131,73, 130,92, 130,66, 129,68, 129,49, 128,70, 128,67, 128,49, 127,65, 119,30, 61,10, 59,32, 55,96, 47,75, 38,50, 20,25, 20,00; HRMS: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O (MH<sup>+</sup>), 434,1742; encontrado, 434,1742.

Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralpak AD-H, 250 x 20mm, 5 μm (160 mg de carga; TEA al 0,1% en n-hexano:etanol (95:05) como fase móvil), obteniéndose la fracción pura 1 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

(-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32-7,29 (m, 5H), 3,62-3,57 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,82-2,78 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 434 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 96,91 %; 434 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,71 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,01 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,95 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,65 % de ee, R<sub>t</sub>= 10,64 min (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -28,52 ° (c= 0,5, DCM).

(+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36-7,29 (m, 5H), 3,62-3,57 (m, 4H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,82-2,777 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 434 [ $M^+$ +1]; LC-MS: 95,15 %; 434 ( $M^+$ +1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 3,71 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); 5 UPLC (pureza): 98,14 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,95 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,94 % de ee,  $R_t$ = 18,33 min (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1% en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +23,42  $^\circ$  (c= 0,5, DCM).

10 **xxvi. (-)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

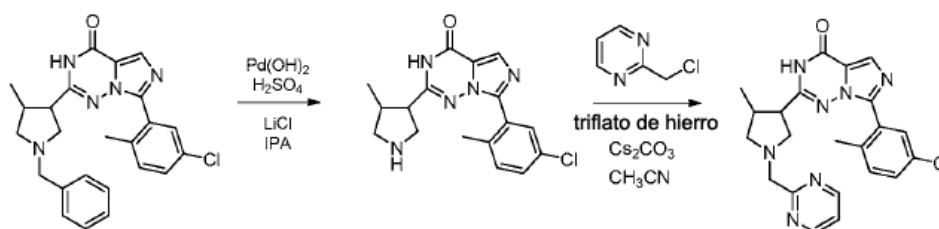


15 Se añadió Pd/C (50 mg) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (150 mg, 0,34 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de  $N_2$ . Se agitó la reacción a TA durante 3 h bajo atmósfera de  $H_2$  (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secaron los productos volátiles a vacío. Se lavó el residuo obtenido con *n*-pentano (2 veces), facilitando 2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 94 20 %) en forma de un sólido. RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,34 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55-7,32 (m, 3H), 3,65 (t, 1H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,01 (c, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,09 (d, 3H); LC-MS: 91,38 %; 310 ( $M^+$ +1); (columna; Eclipse XDB C-18, (150x4,6 mm, 5,0  $\mu$ ); RT 5,30 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 1,0 ml/min); TLC: MeOH al 5 %/ $CH_2Cl_2$  ( $R_f$  0,1).

25 Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (41 mg, 0,32 mmol) y triflato de hierro (29,32 mg, 0,06 mmol) seguido de  $Cs_2CO_3$  (209 mg, 0,641 mmol) a una solución agitada de 2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,29 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70  $^\circ C$  y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2x30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de 30 sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se purificó además de forma preparativa, facilitando (-)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(o-tolil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (42 mg, 36 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,79 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41-7,25 (m, 4H), 3,98

(d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,99-2,90 (m, 3H), 2,72 (c, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,05 (d, 3H); Masa (ESI): 402 [(M<sup>+</sup>+1)]; LC-MS: 97,87 %; 403,7 [(M<sup>+</sup>+2)]; (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,66 min., TFA ac. al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,7 %; (columna; Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 mm, 1,7 μ; RT 1,41 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 33,0 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -86,78 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,5).

**xxvii. (-)-7-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



10

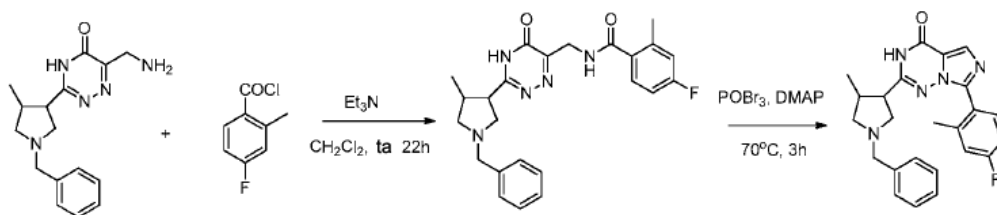
Se añadieron LiCl (24 mg) y Pd (OH)<sub>2</sub> (36 mg) seguido de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (36 mg) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(5-cloro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (120 mg, 0,276 mmol) en IPA (20 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la reacción a TA durante 8 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de  
15 matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secaron los productos volátiles a vacío. Se codestiló el residuo obtenido con PhCH<sub>3</sub> (2x20ml), facilitando 7-(5-cloro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (140 mg, bruta) en forma de sólido. Se usó este directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. Masa (ESI): 344 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 34,66 %; 344,9 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,94 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 37,41 %;  
20 (columna; Acquity BEH C18, 2,1×100 mm, 1,7 μ; RT 1,63 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,2).

Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (24,6 mg, 0,19 mmol) y triflato de hierro (17,5 mg, 0,03 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 0,34 mmol) a una solución agitada de 7-(5-cloro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,174 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se purificó además de forma preparativa, facilitando (-)-7-(5-cloro-2-  
30 metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (12 mg, 16 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8,79 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 4,03 (d, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,03-2,97 (m, 3H), 2,79 (c, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,05 (d, 3H); Masa (ESI): 436 [M<sup>+</sup>]; LC-MS: 87,85 %; 436 (M<sup>+</sup>); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,68 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 87,41 %; (columna; Acquity BEH C18, 2,1×100 mm, 1,7



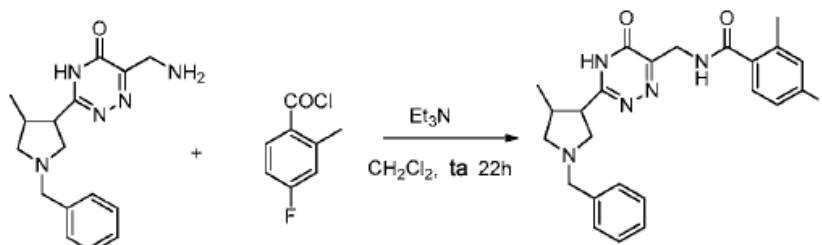
$\mu$ ; RT 1,66 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 98,3 % de ee,  $R_t$ = 23,57 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ .; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 40:60); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : -64,53 ° (c= 0,25, DCM). TLC: MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,35).

5 **xxviii. (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



10

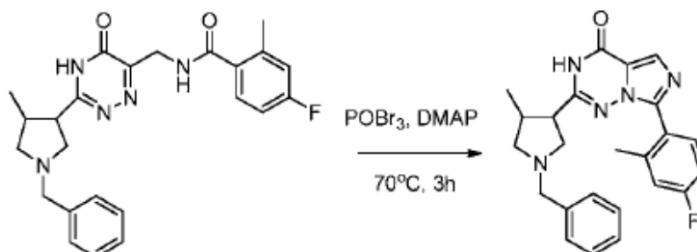
Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4-fluoro-2-metilbenzamida:



15

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-fluoro-2-metilbenzoilo (0,88 g, 5,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a una suspensión de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,02 g, 3,41 mmol) y trietilamina (1,04 g, 10,23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a TA. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 17 h. Después de dicho tiempo, se filtró el precipitado y se lavó la torta de filtrado con CHCl<sub>3</sub>. Se concentró el filtrado, dando un sólido amarillo. La cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-0,8/12/87,2) proporcionó (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (1,17 g, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,43 (s a, 1 H), 7,45 (dd, 1 H,  $J$  = 8,4, 6,0 Hz), 7,40-7,26 (m, 5 H), 7,05 (s a, 1 H), 6,94-6,82 (m, 2 H), 4,67 (d, 2 H,  $J$  = 5,4 Hz), 3,96 (d, 1 H,  $J$  = 11,4 Hz), 3,84 (d, 1 H,  $J$  = 11,4 Hz), 3,48-3,37 (m, 1 H), 3,30-3,20 (m, 1 H), 3,15-2,85 (m, 2 H), 2,60-2,45 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,39-2,25 (m, 1 H), 1,11 (d, 3 H,  $J$  = 6,9 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168,9, 165,5, 163,1 (d,  $J$  = 247 Hz), 150,8, 139,4 (d,  $J$  = 8,4 Hz), 131,8, 129,0, 128,7, 128,3, 117,6 (d,  $J$  = 22 Hz), 112,4 (d,  $J$  = 21 Hz), 60,4, 59,5, 56,4, 49,9, 40,2, 38,7, 20,2, 19,0.

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5

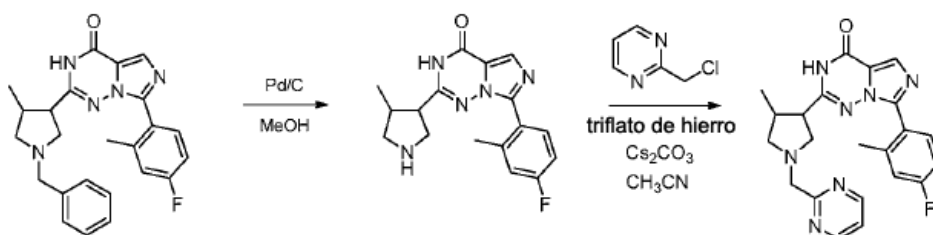
Se añadió una solución de POBr<sub>3</sub> (2,31 g, 8,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a una solución de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4-fluoro-2-metilbenzamida (1,17 g, 2,69 mmol) y DMAP (33 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a TA, y se calentó la suspensión resultante a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml), se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 60 ml). Se secó el extracto orgánico sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,05/0,75/99,2-0,3/4,5/95,2), suministrando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,72 g, 64 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. Pureza (HPLC): 96,9 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 7,98 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H) 7,44-7,24 (m, 5H), 7,06-6,94 (m, 2H), 3,82 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,91 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 163,12 (d, J = 247 Hz), 154,22, 143,73, 141,20 (d, J = 8,4 Hz), 137,13, 132,62 (d, J = 9,0 Hz), 128,62, 128,58, 128,33, 127,55, 124,41, 119,12, 117,10 (d, J = 21,5 Hz), 112,39 (d, J = 21,5 Hz), 61,07, 59,27, 55,94, 47,84, 38,44, 20,47, 20,11; HRMS: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O (MH<sup>+</sup>), 418,2038; encontrado: 418,2043.

Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 5 μm (135 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como sigue:

(+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 6H), 7,21-7,16 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 418 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 95,17 %; 418 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,44 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,01 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,83 min., TFA

(ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee,  $R_t= 27,33$  min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) IPA (A:B: 95:05); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : + 11,61  $^\circ$  (c= 0,5, DCM). (-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 6H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5 3,64-3,58 (m, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,04 (d, 3H); Masa (ESI): 418 [ $M^+$ +1]; LC-MS: 97,42 %; 418 ( $M^+$ +1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 3,44 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,30 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,83 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee,  $R_t= 34,31$  min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) IPA (A:B : 95:05); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : -19,16  $^\circ$  (c= 0,5, DCM).

**xxix. (-)-7-(4-Fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



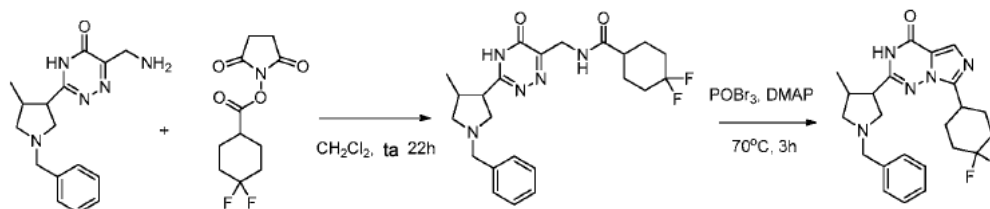
15

Se añadió Pd/C seco (30 mg) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la reacción a TA durante 8 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, se lavó el lecho con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secaron los productos volátiles a vacío. Se lavó el residuo obtenido con n-pentano (2 veces), facilitando el compuesto 7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 96 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,73 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,21 (dd, 2H), 3,31-3,20 (m, 4H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,02 (d, 3H); LC-MS: 93,25 %; 328 [ $M^+$ +1]; (columna; X-Bridge C-18, (50x3,0 mm, 5,0  $\mu$ ); RT 2,36 20 25 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,05).

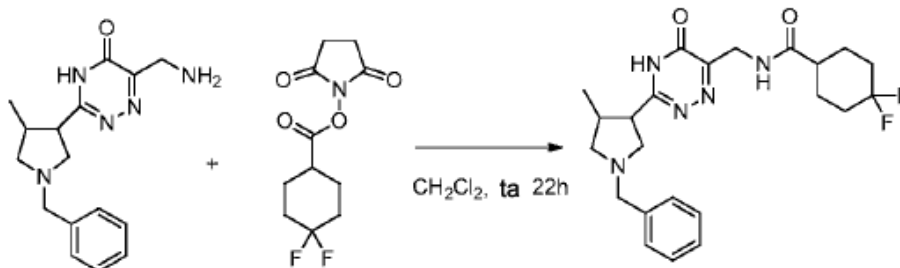
Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (32,29 mg, 0,253 mmol) y triflato de hierro (23 mg, 0,045 mmol) seguido de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 mg, 0,504 mmol) a una solución agitada del compuesto 7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,23 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera 30 inerte. Se calentó la mezcla de reacción a 70  $^\circ$ C y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2X30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-7-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 63 %) en forma de un

sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,83 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,79 (c, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,35 (s, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 420 [(M<sup>+</sup>+1)]; LC-MS: 97,74 %; 420 [(M<sup>+</sup>+1)]; (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,24 min., NH<sub>4</sub>OAc 5,0 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,07 %; (columna; Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 mm, 1,7 μ; RT 1,51 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 98,87 % de ee, R<sub>t</sub>= 17,71 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -70,93 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,55).

**xxx. (+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

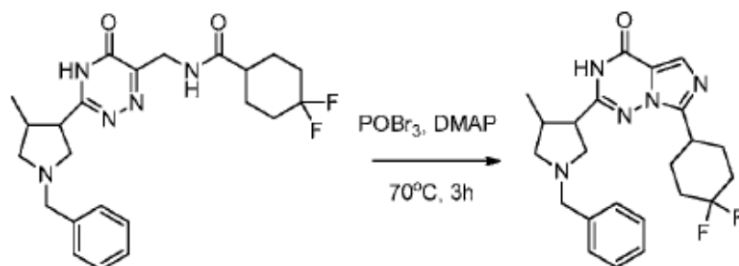


15 Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida:



20 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,0 g, 3,3 mmol) y 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,0 g, 3,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se filtró el precipitado y se lavó el filtrado con agua. Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (4x100 ml). Se combinaron la solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos de cloroformo y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,5 %), preparando (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida (670 mg, 45 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,31 (m, 5H), 4,46 (d, J = 4 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,13-1,60 (m, 9H), 1,04 (d, J = 7 Hz, 3H).

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5

Se disolvió oxibromuro de fósforo (1,26 g, 4,4 mmol) en MeCN (10 ml) y se añadió gota a gota la solución a (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida (670 mg, 1,5 mmol) y DMAP (50 mg) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa concentrada fría de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se extrajeron las fracciones orgánicas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:1 %), preparando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (380 mg, 59 % de rendimiento).  
 15 Pureza (HPLC): 97,2 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,75 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 3,80 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,73-2,72 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 2H), 2,24-1,81 (m, 9H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 154,6, 154,2, 148,3, 137,5, 128,9, 127,9, 127,7, 123,1 (t, J = 241. Hz), 119,2, 61,4, 59,6, 56,3, 48,2, 38,7, 33,8, 33,5, 33,1, 27,0 (dd, J = 9,0 Hz, J = 10,0 Hz), 20,5; RMN-<sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ -93,10 (d, J = 236 Hz), 101,1 (d, J = 236 Hz).

20

Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralpak IC, 250x20mm, 5 um (45 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

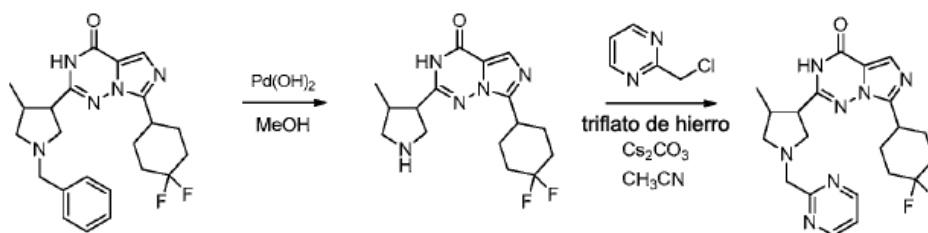
(+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 3H), 3,38-3,32 (m, 3H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 428 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,43 %; 428 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 3,40 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,76 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; RT 1,81 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 24,69 min

(Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : +20,19 ° (c= 0,5, DCM).

(-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H 5 (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 3H), 3,34-3,31 (m, 3H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 4H), 1,09 (d, 3H); Masa (ESI): 428  $[M^+ + 1]$ ; LC-MS: 98,16 %; 428 ( $M^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 3,42 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,58 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,81 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 98,94 % de 10 ee,  $R_t$ = 28,81 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : -24,91 ° (c= 0,5, DCM).

**xxxi. (+)-7-(4,4-Difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

15



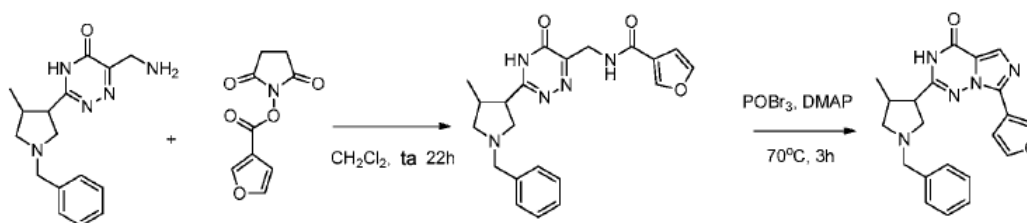
Se añadió  $Pd(OH)_2$  al 10 % (38 mg, catalítico) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(4,4-difluorociclohexil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (125 mg, 0,3 mmol) en MeOH (15 ml) bajo 20 atmósfera de  $N_2$ . Se agitó la reacción a TA durante 8 h bajo atmósfera de  $H_2$  (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, se lavó el lecho con MeOH y  $CH_2Cl_2$  y se secaron los productos volátiles a vacío. Se lavó el residuo obtenido con *n*-pentano (2 veces) y se secó a presión reducida, facilitando 7-(4,4-difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona en forma de un sólido blanquecino (95 mg, 97 %). LC-MS: 77,88 %; 338  $[(M^+ + 1)]$ ; (columna; X-Bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,38 25 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,84 %; (columna; Acquity UPLC BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,35 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; TLC: MeOH al 10 %/ $CH_2Cl_2$  (Rf 0,1).

Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (31,33 mg, 0,24 mmol) y triflato de hierro (22,4 mg, 0,04 mmol) seguido de  $Cs_2CO_3$  (145 mg, 0,4 mmol) a una solución agitada de 7-(4,4-difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,22 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la 30 mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (según la TLC), se diluyó la reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material

bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-7-(4,4-difluorociclohexil)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg, 53 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,79 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,15 (t, 1H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,78 (c, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,21-1,98 (m, 9H), 1,13 (d, 3H); Masa (ESI): 5 430 [(M<sup>+</sup>+1)]; LC-MS: 99,05 %; 430,9 [(M<sup>+</sup>+1)]; (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); RT 2,67 min., TFA al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,04 %; (columna; Acquity BEH C18, 2,1x50 mm, 1,7 μ; RT 1,56 min., TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 9,04 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 40:60); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +103,4 ° (c= 0,5, DCM). TLC: MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sub>f</sub> 0,5).

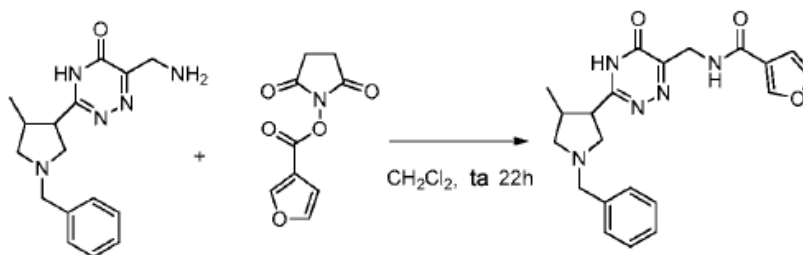
10

**xxxii. (+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



15

Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)furano-3-carboxamida:

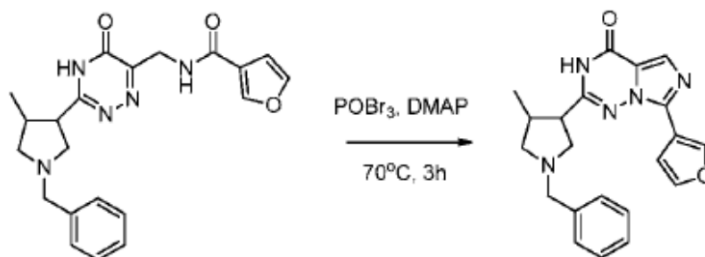


20

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,5 g, 5,0 mmol) y furano-3-carboxilato de furano-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,15 g, 5,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se filtró el precipitado y se lavó el filtrado con agua. Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (4x100 ml). Se combinaron la solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos de cloroformo, se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,5 %), preparando (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)furano-3-carboxamida (1,05 g, 45 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

$\delta$  7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 4,60 (d,  $J = 4$  Hz, 2H), 4,00 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,90 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,44-3,13 (m, 4H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,02 (d,  $J = 6$  Hz, 3H).

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se disolvió oxibromuro de fósforo (2,31 g, 8,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió gota a gota la solución a (+)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)furano-3-carboxamida (1,05 g, 2,7 mmol) y DMAP (50 mg) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa concentrada fría de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se extrajeron las fracciones orgánicas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml), se lavó la solución orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 30:1:1 %), obteniendo (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (370 mg, 37 % de rendimiento). Pureza por HPLC: 97,3 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$  8,39 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 3,81 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,58 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3,39 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 3,00 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,56-2,42 (m, 2H), 1,93 (t,  $J = 10$  Hz, 1H), 1,21 (d,  $J = 7$  Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta$  154,4, 154,0, 142,8, 142,6, 138,7, 137,0, 128,8, 128,6, 127,5, 119,2, 115,4, 109,2, 60,9, 59,2, 55,9, 48,1, 38,4, 20,2.

Se purificó (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralpak IC, 250x20 mm, 5  $\mu$ m (20 mg de carga: TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (70:30) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona).

Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

(+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,63 (c, 2H), 2,99 (t, 1H), 2,90-2,83 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,29 (t, 1H), 1,16 (d, 3H); LC-MS: 99,09 %; 376,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna: X select C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 3,43 min., ACN:NH<sub>4</sub>OAc 5 mM en agua; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,9 %;

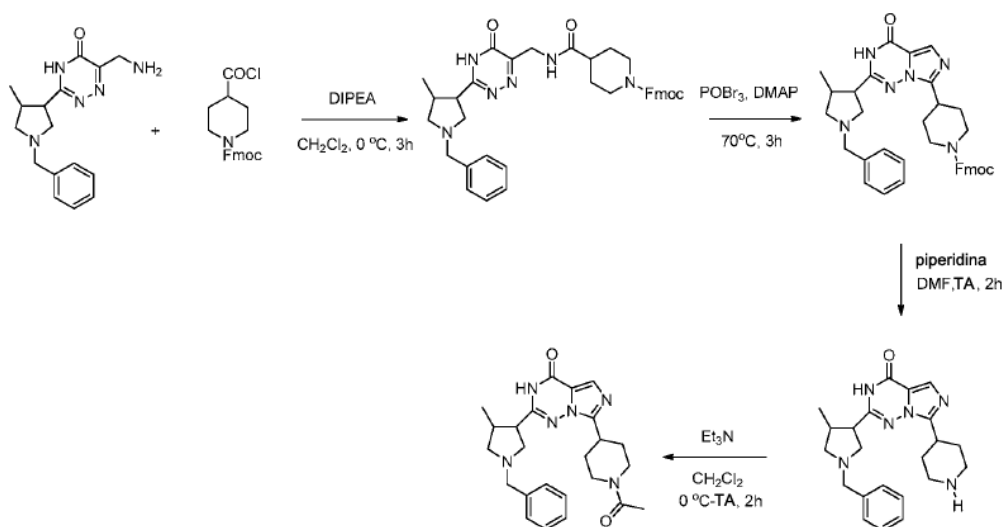


(columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,62 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 98,99 % de ee,  $R_t$ = 8,18 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 70:30); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +28,12  $^\circ$  (c= 0,25, DCM).

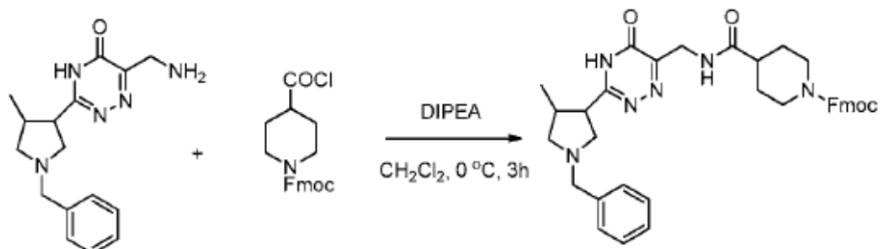
5 (-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(furan-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN- $^1$ H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,72-10,80 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (s, 4H), 7,34 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,62 (c, 2H), 2,99-2,79 (m, 4H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,29 (t, 1H), 1,13 (d, 3H); LC-MS: 95,47 %; 376,5 ( $M^+$ +1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 5,19 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,94 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,60 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 99,29 % de ee,  $R_t$ = 10,3 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 70:30); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : -36,51  $^\circ$  (c= 0,25, DCM).

**xxxiii. (+)-7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

15 **ona:**



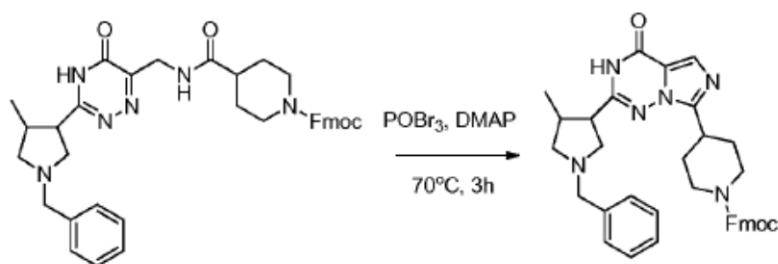
Síntesis de (+/-)-4-(((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)carbamoyl)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:



Se añadió gota a gota una solución de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,80 g, 6,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,93 g, 7,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) a una solución de 4-5 (clorocarbonil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,45 g, 6,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) a 0 °C. Se agitó la solución resultante a esta temperatura durante 3 h. Después de dicho tiempo, se filtró el precipitado y se lavó la torta de filtrado con CHCl<sub>3</sub>. Se trató el filtrado con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CHCl<sub>3</sub> (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía (MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionaron (+/-)-4-(((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,06 g, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, 2 H, J = 7,5 Hz), 7,57 (d, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,43-7,24 (m, 9 H), 6,74 (s a, 1 H), 4,55-4,35 (m, 4 H), 4,28-4,05 (m, 3 H), 3,90-3,70 (m, 2 H), 3,45-3,35 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 1 H), 2,98-2,70 (m, 4 H), 2,55-2,40 (m, 1 H), 2,38-2,27 (m, 1 H), 2,25-2,00 (m, 1 H), 1,90-1,80 (m, 2 H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,15 (d, 3 H, J = 6,3 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174,1, 165,3, 162,6, 154,8, 150,5, 143,7, 141,0, 134,3, 129,2, 128,7, 128,3, 127,4, 126,8, 124,7, 119,7, 67,2, 60,3, 59,5, 56,6, 50,2, 47,2, 43,3, 42,8, 39,7, 38,5, 28,4, 18,4.

Síntesis de (+/-)-4-(2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo:

20

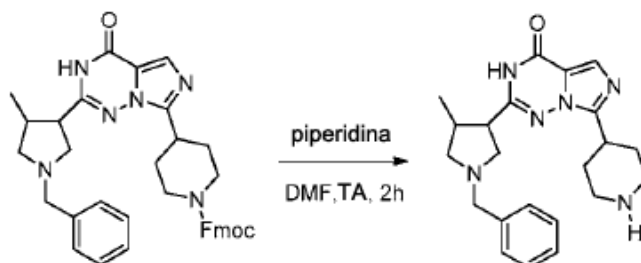


Se añadió una solución de POBr<sub>3</sub> (2,91 g, 10,15 mmol) en acetonitrilo (70 ml) a un solución de (+/-)-4-(((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,14 g, 3,38 mmol) y DMAP (40 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a TA, y se calentó la suspensión resultante a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada fría de NaHCO<sub>3</sub> (250 ml), se agitó vigorosamente durante 0,5 h y se extrajo entonces con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 150 ml, 2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gradiente sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), suministrando (+/-)-4-(2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,67 g, 80 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 9,40 (s a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,44-7,22 (m, 9H), 4,52-4,16 (m, 5H), 3,79 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,35 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,20-2,88 (m, 3H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,60-2,34 (m, 2H), 2,14-1,80 (m, 5H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,8, 154,1, 153,7, 148,0, 143,8, 141,0, 137,1, 128,5, 127,4, 127,3, 126,8, 124,7, 119,7, 118,8, 67,2, 60,9, 59,1, 55,8, 47,7, 47,2, 43,6, 38,2, 33,1, 29,4, 29,1, 20,1.

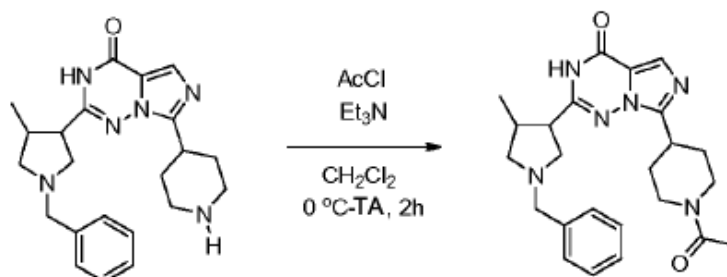
10

Síntesis de (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



15 Se añadió piperidina (5,53 g, 64,90 mmol) a una solución de (+/-)-4-(2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-7-il)piperidin-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,67 g, 3,24 mmol) en DMF (50 ml) a TA y se agitó la solución resultante a TA durante 2 h. Se retiró el disolvente y la piperidina en exceso a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-1/15/84), suministrando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,75 g, 70 % de rendimiento) en forma de una espuma blanquecina. Pureza (HPLC): 99,5 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 7,78 (s, 1 H), 7,40-7,24 (m, 5 H), 5,25 (s a, 2H), 3,82 (d, 1 H, *J* = 12,6 Hz), 3,57 (d, 1 H, *J* = 12,6 Hz), 3,42-3,16 (m, 4 H), 2,97 (d, 1 H, *J* = 9,9 Hz), 2,87-2,72 (m, 3 H), 2,58-2,36 (m, 2 H), 2,02-1,76 (m, 5 H), 1,22 (d, 3 H, *J* = 7,2 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,35, 153,55, 149,11, 137,14, 128,54, 127,47, 127,42, 118,57, 61,07, 59,25, 55,95, 47,80, 46,17, 38,27, 33,72, 30,89, 30,63, 20,11; HRMS: 25 calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>), 393,2397; encontrado: 393,2410.

Síntesis de (+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,09 g, 1,15 mmol) a una solución de (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,30 g, 0,76 mmol) y trietilamina (0,23 g, 2,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C. Después de la terminación de la adición, se retiró el baño de agua con hielo y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-0,4/6,0/93,6) proporcionó (+/-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,29 g, 87 % de rendimiento) en forma de una cera incolora. Pureza (HPLC): 99,3 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 8,58 (s a, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,42-7,23 (m, 5 H), 4,62 (t, 1 H, J = 12,3 Hz), 3,94 (t, 1 H, J = 11,3 Hz), 3,82 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 3,57 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 3,50-3,34 (m, 2 H), 3,32-3,18 (m, 1 H), 2,98 (d, 1 H, J = 9,9 Hz), 2,90-2,74 (m, 2 H), 2,60-2,52 (m, 1 H), 2,50-2,40 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,08-1,72 (m, 5 H), 1,23 (d, 3 H, J = 6,9 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 168,54, 154,16, 153,80, 147,83, 137,15, 128,49, 127,40, 127,29, 118,78, 60,97, 59,17, 55,92, 47,75, 46,11, 41,16, 38,19, 33,11, 29,88, 29,59, 29,48, 29,23, 21,40, 20,09.

Se purificó (+/-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralcel OJ-H, 250x20 mm, 5 μm (30 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

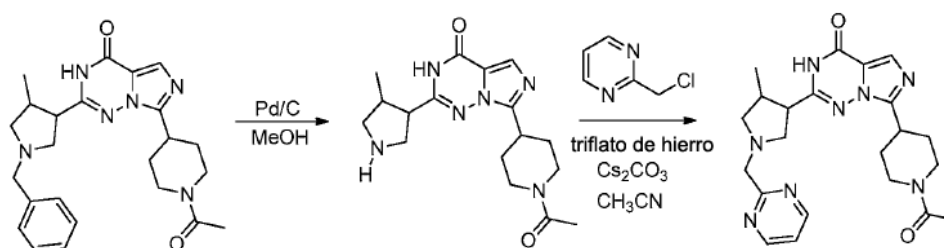
(-)-7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 6H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,09 (d, 3H); LC-MS: 93,15 %; 435 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5 μm); RT 2,86 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 100 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50×2,1 mm, 1,7 μm; RT 1,36 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub>= 38,92 min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -25,72 ° (c= 0,25, DCM).

(+)-7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-H

(DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,62 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,08 (d, 3H); LC-MS: 91,25 %; 435 ( $M^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 2,85 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 5 99,35 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50×2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; RT 1,35 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee,  $R_t$  = 45,10 min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : +26,38 ° (c= 0,25, DCM).

**xxxiv. (-)-7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-**

**10 f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



Se añadió Pd-C al 10 % (6 mg) a una solución agitada de (-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-  
15 metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (25 mg 0,057 mmol) en MeOH (8 ml) bajo atmósfera de  $N_2$ .  
Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 h bajo atmósfera de  $H_2$  (presión de matraz). Se pasó la mezcla de  
reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo el producto bruto. Se lavó el material  
bruto con n-pentano, facilitando 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-  
4(3H)-ona (16 mg, bruta) en forma de un sólido blanquecino. RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,47 (s  
20 a, 1H), 4,76 (c, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,64-2,60 (m,  
1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,01 (s, 3H); Masa (ESI): 345 [ $M^+ + 1$ ];  
LC-MS: 48,83 %; 345 ( $M^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50×3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 1,69 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN;  
0,8 ml/min); TLC: MeOH al 10 %/ $CH_2Cl_2$  ( $R_f$  0,1).

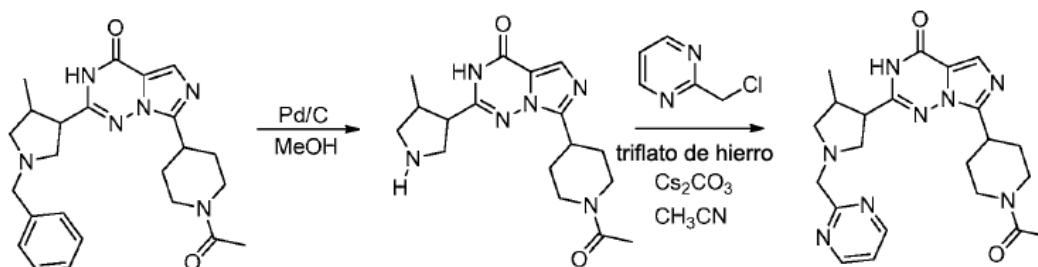
25 Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (14,3 mg, 0,11 mmol), triflato de hierro (10 mg, 0,02 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (66 mg,  
0,2 mmol) a una solución agitada de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-  
f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (35 mg, 0,1 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de  
reacción resultante a 70 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida (según la  
TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas  
30 combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se  
purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-  
trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (20 mg, 22 %) en forma de un  
sólido blanquecino. RMN- $^1H$  (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,79 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H), 4,02  
(d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,64-

2,60 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (t, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,11 (d, 3H); Masa (ESI): 437,6 [ $M^+ + 1$ ]; LC-MS: 97,43 %; 437,5 ( $M^+ + 1$ ); (columna; Xbridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 2,73 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,67 %; (columna; Acquity UPLC HSS T3, 100x2,1 mm, 1,7  $\mu$ m; RT 2,95 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,3 ml/min.; TLC: MeOH al 10 %/DCM (Rf: 0,5). HPLC quiral: 99,44 % de ee, R<sub>t</sub>= 14,61 min

5 (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil (A) DBA al 0,1% en n-hexano, (B) IPA (A:B: 60:40); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{23}$ : -29,92 ° (c= 0,125, DCM).

**xxv. (+)-7-(1-Acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

10



Se añadió Pd-C al 10 % (25 mg) a una solución agitada de (+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (90 mg, 0,207 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

15 Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona bruta (75 mg, bruta) en forma de un sólido blanquecino. Masa (ESI): 345 [( $M^+ + 1$ )]; LC-MS: 87,06 %; 345 ( $M^+ + 1$ ); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 1,82 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

20

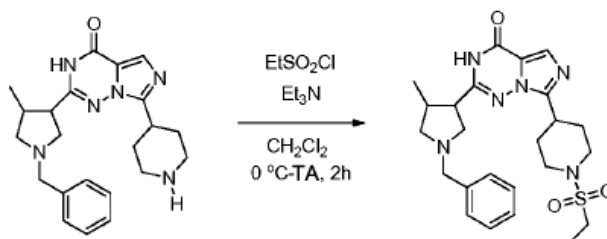
Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (30 mg, 0,23 mmol), triflato de hierro (21 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142 mg, 0,4 mmol) a una solución agitada de 7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (75 mg, 0,2 mmol) en ACN (5 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 70 °C durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (según la TLC), se

25 diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (+)-7-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (20 mg, 21 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,79 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,39-4,30 (m, 1H),

30 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,38 (t, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (t, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,11 (d, 3H); Masa (ESI): 437,6 [ $M^+ + 1$ ]; LC-MS: 95,86 %; 437,6 ( $M^+ + 1$ ); (columna; Xbridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 2,78 min., TFA acuoso al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); HPLC (pureza): 96,55 %; (columna; Eclipse XDB C-18, 150x3,0 mm, 3  $\mu$ m; RT 7,42 min., ACN:NH<sub>4</sub>OAc 5

mM:ACN:agua; 1,0 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,4). HPLC quiral: 98,67 % de ee,  $R_t=$  11,24 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; fase móvil (A) DBA al 0,1 % en n-hexano, (B) IPA (A:B: 60:40); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{23}$ : +140,64 ° (c= 0,125, DCM).

5 **xxxvi.** (+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



10

Se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (0,15 g, 1,18 mmol) a una solución de (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,31 g, 0,79 mmol) y trietilamina (0,24 g, 2,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C. Después de la terminación de la adición, se retiró el baño de agua con hielo y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración y purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2) dieron (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (0,33 g, 86 % de rendimiento) en forma de una espuma blanca. HPLC: 98,0 % (rt= 11,09 min); RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  7,78 (s, 1 H), 7,47-7,24 (m, 5 H), 4,00-3,79 (m, 3 H), 3,56 (d, 1 H,  $J = 12,3$  Hz), 3,45-3,25 (m, 2 H), 3,15-2,94 (m, 5 H), 2,82-2,72 (m, 1 H), 2,60-2,46 (m, 2 H), 2,20-1,90 (m, 5 H), 1,39 (t, 3 H,  $J = 7,4$  Hz) 1,22 (d, 3 H,  $J = 6,6$  Hz); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  154,12, 153,94, 147,55, 137,07, 128,57, 127,52, 127,41, 118,92, 61,02, 59,20, 55,86, 47,77, 45,34, 45,31, 44,54, 38,31, 32,60, 29,49, 29,20, 20,16, 7,98. Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralcel OJ-H, 250x20 mm, 5  $\mu$ m (40 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (50:50) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

(+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

30 RMN-H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,58 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 4H), 3,18-3,14 (m, 4H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,08 (d, 3H); Masa (ESI): 485 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 97,97 %; 485 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ m); RT 3,34 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,85 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ m; RT 1,56 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC

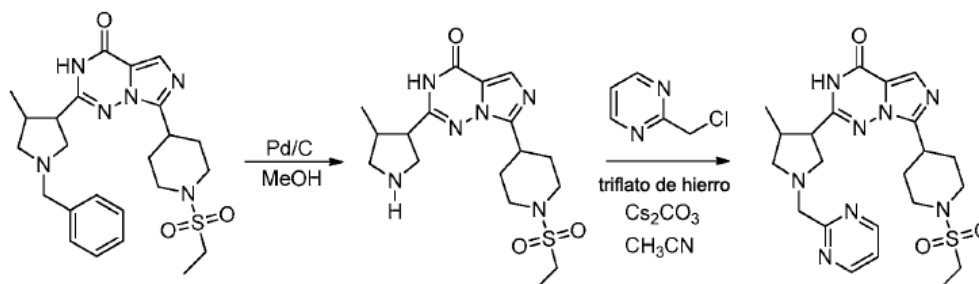
quiral: 100 % de ee,  $R_t = 13,31$  min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{24}$ : +18,32  $^\circ$  (c= 0,25, DCM).

(-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

5 RMN-H (DMSO  $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 4H), 7,24-7,21 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,12-3,07 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,07 (d, 3H); Masa (ESI): 485  $[M^+ + 1]$ ; LC-MS: 94,38 %; 485  $(M^+ + 1)$ ; (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); RT 3,28 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,05 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7  $\mu$ ; Rt 1,58 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 10 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 98,67% de ee,  $R_t = 20,84$  min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 50:50); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  $[\alpha]_D^{25}$ : -21,98  $^\circ$  (c= 0,25, DCM).

**xxxvii. (+)-7-(1-(Etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

15



Se añadió Pd-C al 10 % (25 mg) a una solución agitada de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (80 mg, 0,165 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera 20 de  $N_2$ . Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 h bajo atmósfera de  $H_2$  (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo 7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona bruta (100 mg, bruta) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: 88,31 %; 395,5  $(M^+ + 1)$ ; (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5  $\mu$ ); Rt 2,16 min.,  $NH_4OAc$  5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: MeOH al 10 %/ $CH_2Cl_2$  (Rf 0,1).

25

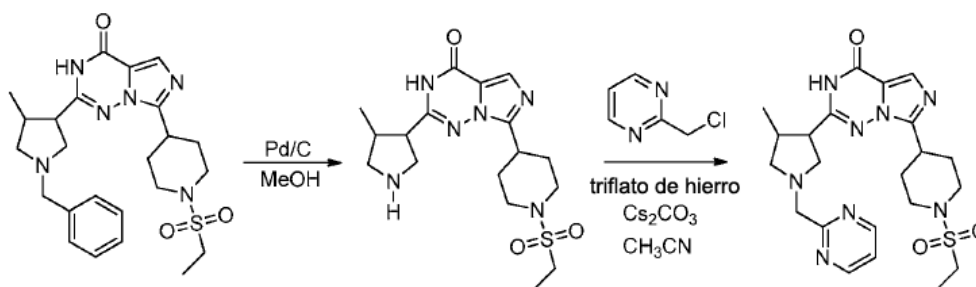
Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (35 mg, 0,27 mmol), triflato de hierro (25 mg, 0,05 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (165 mg, 0,5 mmol) a una solución agitada de 7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,2 mmol) en ACN (10 ml) a TA bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 70  $^\circ C$  y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (según la 30 TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice y se purificó además de forma preparativa, facilitando (+)-7-(1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-



f[1,2,4]triazin-4(3H)-ona (20 mg, 16 %) en forma de un semisólido. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,79 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,39-3,20 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 3H), 2,78 (c, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,37 (t, 1H), 2,01 (d, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,52 (t, 2H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 487,6 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 96,31 %; 487,9 (M<sup>+</sup>+1); (columna; Xbridge C-18, 5 (50x3,0 mm, 3,5 μm); Rt 2,45 min., TFA acuoso al 0,1 %:ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,89 %; (columna; Aquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μm; RT 1,34 min., ACN: TFA acuoso al 0,025 %:ACN:agua; 0,5 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,4). UPLC quiral: 99,63 % de ee, R<sub>t</sub>= 12,15 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil (A) DBA al 0,1 % en n-hexano, (B) IPA (A:B: 60:40); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +53,12 ° (c= 0,125, DCM).

10

**xxxviii. (-)-7-(1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**



15

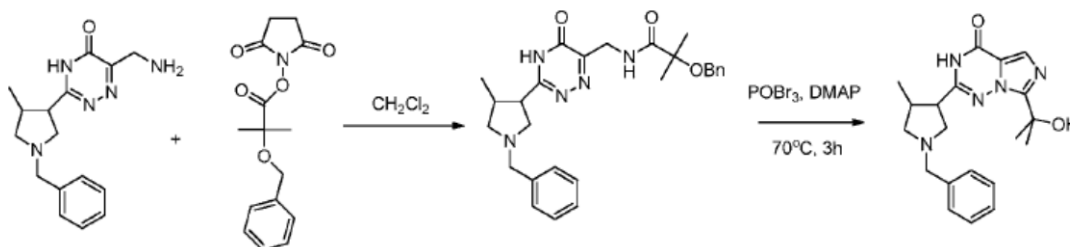
Se añadió Pd-C al 10 % (25 mg) a una solución agitada de (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (90 mg, 0,185 mmol) en MeOH (10 ml) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 10 h bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (presión de matraz). Se pasó la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se secó a vacío, obteniendo 7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona bruta (80 mg, bruta) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS: 47,32 %; 395 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X-bridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μm); Rt 2,04 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); TLC: MeOH al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

Se añadieron 2-(clorometil)pirimidina (28 mg, 0,22 mmol), triflato de hierro (20 mg, 0,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0,4 mmol) a una solución agitada de 7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metilpirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (80 mg, 0,2 mmol) en ACN (5 ml) a TA. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 70 °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (según la TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío, obteniendo el producto bruto. Se purificó el material bruto por cromatografía en columna de gel de sílice, facilitando (-)-7-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)-2-((3,4-trans)-4-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (22 mg, 22 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,79 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 8H), 2,78 (c, 1H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,41 (t, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,85-1,80 (m,

2H), 1,25 (t, 4H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 487 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 96,21 %; 4876 (M<sup>+</sup>+1); (columna; Xbridge C-18, (50x3,0 mm, 3,5 um); Rt 3,22 min., NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN; 0,8 ml/min); HPLC (pureza): 98,53 %; (columna; Eclipse XDB C-18, 150x4,6 mm, 5 um; Rt 8,29 min., ACN:NH<sub>4</sub>OAc 5 mM:ACN:agua; 1,0 ml/min.; TLC: MeOH al 5 %/DCM (Rf: 0,45). HPLC quiral: 99,12 % de ee, R<sub>t</sub>= 16,93 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 um; fase móvil (A) DBA al 0,1 5 % en *n*-hexano (B) IPA (A:B: 60:40); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: -83,3 ° (c= 0,125, DCM).

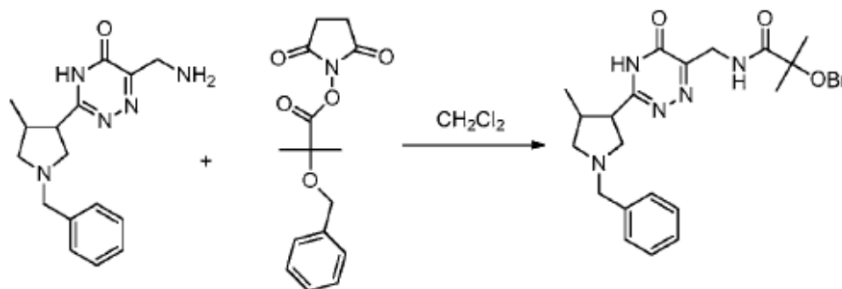
**xxxix. (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:**

10



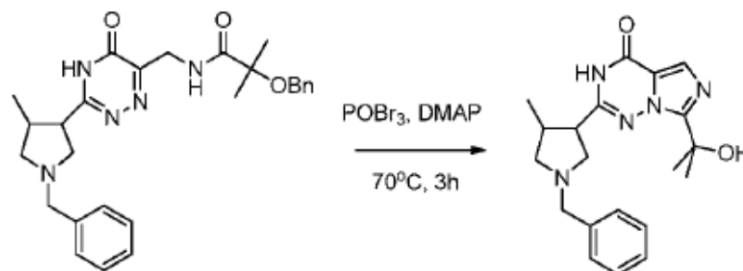
Síntesis de (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-(benciloxi)-2-metilpropanamida:

15



Se agitó a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,3 g, 4,3 mmol) y 2-(benciloxi)-2-metilpropanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,4 g, 4,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se filtró el precipitado y se lavó el filtrado con agua. Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (4x100 ml). Se combinaron la solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos de cloroformo, se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,5 %), preparando (+/-)-N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-(benciloxi)-2-metilpropanamida (2,0 g, 100 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, 25 CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 8,4 (s a, 1H), 7,34-7,22 (m, 10H), 4,50 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,44-3,30 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,09 (s, 3H).

Síntesis de (+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona y (-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5

Se disolvió oxibromuro de fósforo (3,65 g, 12,6 mmol) en MeCN (30 ml) y se añadió la solución a (+/-)-N-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)-2-(benciloxi)-2-metilpropanamida (2,0 g, 4,2 mmol) y DMAP (100 mg) en MeCN (40 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa concentrada fría de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml).

10 Se extrajeron las fracciones orgánicas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 30:1:0,5 %), preparando (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (135 mg, 9 % de rendimiento). Pureza (HPLC): 96,6 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,77 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 3,85 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 10 Hz, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 2 H), 1,96 (t, J = 10 Hz, 1H), 1,72 (d, 5 Hz, 6 H), 1,22 (d, J = 7 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 153,9, 149,4, 136,9, 128,6, 128,5, 127,5, 126,8, 119,4, 70,4, 60,9, 59,1, 55,8, 53,3, 47,8, 38,4, 28,5, 28,3, 20,1.

Se purificó (+/-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralcel OJ-H, 250x20 mm, 5 μm (15 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 ((-)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona) y la fracción pura 2 ((+)-2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona). Los detalles de caracterización de ambas fracciones son como siguen:

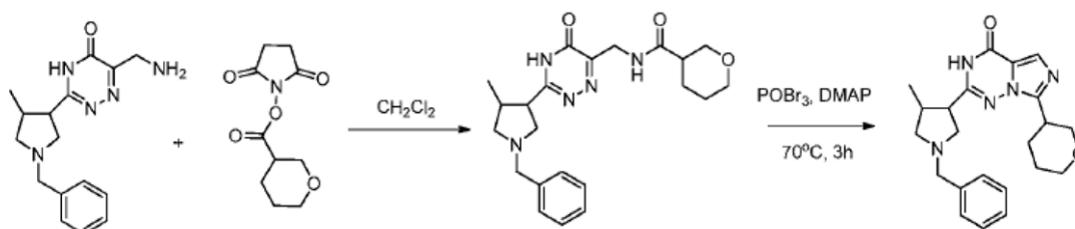
25

(-)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 5,15 (s a, 1H), 3,66 (c, 2H), 2,99 (t, 1H), 2,85-2,60 (m, 3H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,25 (t, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 368,5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 98,01 %; 368,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X Select C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); Rt 2,81 min., ACN:NH<sub>4</sub>OAc 5 mM; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,29 %; (columna; Acquity BEH C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; Rt 1,36 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub> = 14,72 min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>21</sup>: -12,64 ° (c = 0,125, DCM).

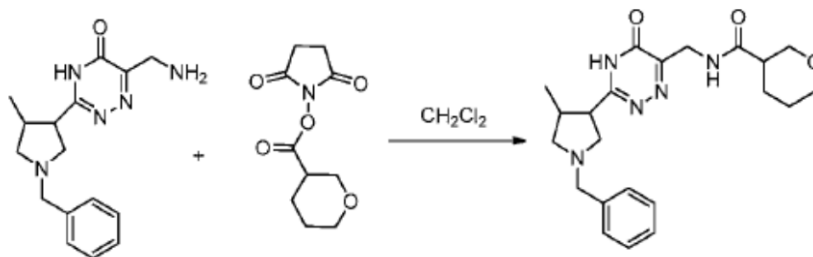
(+)-2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,32 (s, 5H), 5,15 (s a, 1H), 3,66 (c, 2H), 2,99 (t, 1H), 2,85-2,60 (m, 4H), 2,25 (t, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,12 (d, 3H); Masa (ESI): 368,5 [M<sup>+</sup>+1]; LC-MS: 98,81 %; 368,5 (M<sup>+</sup>+1); (columna; X select C-18, (50x3,0 mm, 3,5 μ); Rt 2,82 min., ACN:NH<sub>4</sub>OAc 5 mM; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,17 %; (columna; Acquity BEH 5 C-18, 50x2,1 mm, 1,7 μ; Rt 1,36 min., TFA (ac) al 0,025 %:ACN:agua; 0,50 ml/min.; HPLC quiral: 96,74 % de ee, R<sub>t</sub>= 16,74 min (Chiralcel OJ-H, 250 x 4,6mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en *n*-hexano, (B) etanol (A:B: 90:10); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>21</sup>: 21,44 ° (c= 0,125, DCM).

**xxxx. 2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-**

10 **ona:**

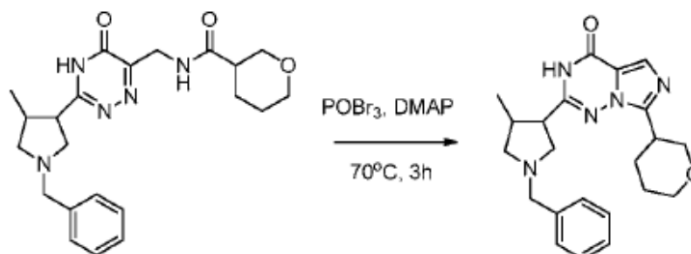


Síntesis de N-((3-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahidro-2H-  
15 piran-3-carboxamida:



Se agitó a temperatura ambiente durante una noche la mezcla de (+/-)-6-(aminometil)-3-((3,4-trans)-1-bencil-4-  
20 metilpirrolidin-3-il)-1,2,4-triazin-5(4H)-ona (1,0 g, 3,3 mmol) y tetrahidro-2H-pirano-3-carboxilato de 2,5-  
dioxopirrolidin-1-ilo (0,99 g, 4,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se filtró el precipitado, se concentró el filtrado y se purificó  
el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1). Se disolvió el producto obtenido (1,63  
g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con agua (3x20 ml). Se extrajo la solución acuosa con cloroformo (4x100 ml). Se  
combinaron la solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y los extractos de cloroformo y se evaporaron los disolventes, preparando N-((3-  
25 ((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida  
(750 mg, 55 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,42-7,34 (m, 5H), 4,37 (d, 2 Hz, 1H), 4,07-3,58  
(m, 4H), 3,51-3,27 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 5H), 1,09 (d, J = 6 Hz, 3H).

Síntesis de 2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5

Se disolvió oxibromuro de fósforo (1,57 g, 5,4 mmol) en MeCN (10 ml) y se añadió gota a gota la solución a N-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)tetrahidro-2H-pirano-3-carboxamida (750 mg, 1,8 mmol) y DMAP (50 mg) en MeCN (30 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se agitó durante 3 h. Se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa concentrada enfriada con hielo de 10 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se extrajeron las fracciones orgánicas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml), se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:1 %), preparando 2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona en forma de un vidrio incoloro (330 mg, 46 % de rendimiento). Pureza por HPLC: 95,9 %; RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,73 (s, 1H), 7,73-7,21 (m, 5H), 4,07 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 15 1H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,63-3,43 (m, 4 H), 3,28 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,94 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,09-1,88 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,16 (d, J = 8,8 Hz, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 148,9, 148,4, 140,9, 140,8, 131,8, 123,2, 123,1, 122,1, 113,4, 64,8, 64,7, 62,8, 55,7, 53,9, 50,6, 42,5, 32,9, 28,7, 28,6, 22,2, 21,9, 20,1, 14,7 (mezcla de cuatro estereoisómeros).

20 Se purificó 2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona por Chiralpak AD-H, 250x20 mm, 5 μm (35 mg de carga; TEA al 0,1 % en n-hexano:etanol (90:10) como fase móvil), obteniendo la fracción pura 1 (2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 1), la fracción pura 2 (2-((3,4-trans)-1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 2) y la fracción 3 (2-((3,4-trans)-1-bencil-4- 25 metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 3). Los detalles de caracterización son como siguen:

2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción 1: RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,71 30 (t, 1H), 3,58-3,50 (m, 3H), 3,41 (t, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,41 (c, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,91 (t, 1H), 1,87-1,70 (m, 3H), 1,20 (d, 3H); HPLC quiral: 100 % de ee, R<sub>t</sub> = 21,15 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μm; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 80:20); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +19,71 ° (c = 0,5, DCM).

2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción  
2: RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,29 (s, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,71  
(t, 1H), 3,58-3,50 (m, 3H), 3,41 (t, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,41 (c, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H),  
5 1,91 (t, 1H), 1,87-1,70 (m, 3H), 1,20 (d, 3H); HPLC quiral: 98,44 % de ee, R<sub>t</sub>= 22,79 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6  
mm, 5 μ; fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 80:20); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -15,46 ° (c= 0,5, DCM).

2-((3,4-trans)-1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona fracción  
10 3: RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (s, 4H), 7,29-2,5 (m, 2H), 4,13 (dd, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,83 (d, 1H),  
3,61-3,40 (m, 5H), 2,99 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,41 (c, 1H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,91 (t, 1H), 1,87-  
1,70 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 0,01 (s, 2H); HPLC quiral: 96,69 % de ee, R<sub>t</sub>= 24,95 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ;  
fase móvil (A) TEA al 0,1 % en n-hexano, (B) etanol (A:B: 80:20); caudal: 1,00 ml/min); rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -17,65  
° (c= 0,5, DCM).

15

**REIVINDICACIONES**

1. (+)-2-((3,4-trans)-4-Metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)pirrolidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a PDE9 seleccionado de entre:

(i) enfermedades o trastornos del sistema nervioso central (SNC) seleccionados de entre enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerig), demencia de Binswanger (encefalopatía arteriosclerótica subcortical), trastornos bipolares, síndrome de Down, degeneración o demencia lobular frontotemporal, glaucoma, enfermedad de Huntington (corea), demencia asociada a VIH, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad de Parkinson, demencia presenil (deterioro cognitivo leve), esquizofrenia, ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Steel-Richardson-Olszewski (parálisis supranuclear progresiva), demencia vascular, trastorno de déficit de atención (TDA) y trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH);

20 (ii) trastornos neurodegenerativos seleccionados de entre lesión traumática (lesiones craneales penetrantes cerradas o abiertas) o no traumática (apoplejía, aneurisma, hipoxia) en el cerebro;

(iii) enfermedades o trastornos asociados a PDE9 **caracterizados por** niveles aberrantes de GMPc seleccionados de entre distonía (incluyendo reacción distónica generalizada, focal, segmental, sexual, intermedia o aguda, y distonía genética/primaria) y discinesia (incluyendo discinesia aguda, farmacológica, crónica/tardía y no motora);

25 (iv) enfermedades o trastornos asociados a PDE9 **caracterizados por** una reducción relativa de la plasticidad sináptica y los procesos sinápticos seleccionados de entre trastorno obsesivo-compulsivo, síndromes del X frágil, de Rhett, de Williams y de Renpenning, trastornos del espectro autista (incluyendo autismo), síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rhett y trastorno disociativo de la infancia;

30 donde el tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto de tal modo que se trate la enfermedad o trastorno asociado a PDE9.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la enfermedad o trastorno asociado a PDE9 es un trastorno del SNC o neurodegenerativo.

35

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso

como medicamento.