(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 637 816**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2014 PCT/IB2014/060945**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177977**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2014 E 14727054 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2991989**

(54) Título: **Derivados de imidazo-triazina como inhibidores de PDE10**

(30) Prioridad:

02.05.2013 US 201361818650 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2017

(73) Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

(72) Inventor/es:

CHAPPIE, THOMAS, ALLEN;
HELAL, CHRISTOPHER, JOHN;
KORMOS, BETHANY, LYN;
TUTTLE, JAMISON, BRYCE y
VERHOEST, PATRICK, ROBERT

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 816 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

Derivados de imidazo-triazina como inhibidores de PDE10

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

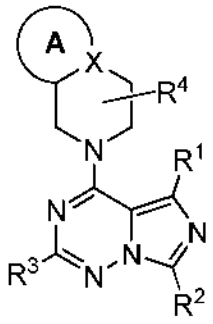
Los cAMP y cGMP funcionan como mensajeros intracelulares secundarios que regulan una amplia variedad de procedimientos intracelulares, en particular, en neuronas del sistema nervioso central. En las neuronas, esto incluye la activación de cinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación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

Un mecanismo principal de regulación de la señalización del nucleótido cíclico es el catabolismo de nucleótido cíclico catalizado por fosfodiesterasa. Existen 11 familias conocidas de PDE, codificadas por 21 genes diferentes. Generalmente, cada gen produce múltiples variantes de empalme que contribuyen también con la diversidad de las isozimas. Las familias de PDE se distinguen funcionalmente según la especificidad del sustrato de nucleótido cíclico, los mecanismos de regulación y la sensibilidad a los inhibidores. Asimismo, las PDE se expresan de manera diferente en todo el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Como resultado de estas distintas actividades enzimáticas y localizaciones, las diferentes isozimas PDE pueden cumplir distintas funciones fisiológicas. Además, los compuestos que pueden inhibir selectivamente las diferentes familias o isozimas PDE pueden ofrecer efectos terapéuticos particulares, menos efectos secundarios o ambos. Las secuencias PDE10 se identificaron mediante el uso de bioinformática e información de secuencias de otras familias génicas de PDE (Fujishige y col., J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney y col., Gene 234:109-117, 1999; Soderling y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999). La familia génica de PDE10 se distingue en función de su secuencia de aminoácidos, sus propiedades funcionales y su distribución de tejidos. El gen PDE 10 humano es grande, más de 200 kb y hasta 24 exones que codifican cada una de las variantes de corte y empalme. La secuencia de aminoácidos se caracteriza por dos dominios GAP (que se unen a cGMP), una región catalítica, y como alternativa, terminales N y C alternativamente de corte y empalme. Son posibles numerosas variantes de corte y empalme, porque al menos tres exones alternativos codifican los terminales N y dos exones codifican los terminales C. PDE10 es una proteína de 779 aminoácidos que hidroliza cAMP y cGMP; los valores de K_m para cAMP y cGMP son 0,05 y 3,0 micromolar, respectivamente. Además de las variantes humanas, se aislaron distintas variantes con alta homología de tejidos de rata y ratón.

Inicialmente, los transcritos de ARN de PDE10 se detectaron en testículos y cerebros humanos. El análisis inmunohistoquímico posterior reveló que los niveles más altos de PDE 10 se expresan en los ganglios basales. Específicamente, las neuronas estriatales en el tubérculo olfatorio, el núcleo caudado y núcleo accumbens se enriquecen en PDE10. La distribución tisular de PDE10 indica que los inhibidores de PDE10 se pueden usar para elevar los niveles de cAMP y/o cGMP dentro de las células que expresan la enzima PDE10, por ejemplo, en neuronas que comprenden los ganglios basales, y por lo tanto, serían útiles para tratar diversas afecciones neuropsiquiátricas que implican los ganglios basales, tales como enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, y similares.

Sumario de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una nueva clase de inhibidores de PDE10. Estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden describir por la Fórmula I a continuación:



I

en la que:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un arilo (C_6-C_{10}) o un resto heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_6, oxo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), un resto heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y bencilo;
X se representa por N o C;
R^1 se representa por alquilo C_1-C_6, arilo (C_6-C_{10}) o un resto heterocíclico de 5 a 6 miembros, en la que dicho resto alquilo, arilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, y -C(O)-OR^5;
cada uno de R^2 y R^3 se representa independientemente por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido;
R^4, si está presente, se representa opcionalmente por hasta 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en flúor, hidroxi, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y;
cada uno de R^5 y R^6 es opcionalmente y se representa independientemente por hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

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

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones e ilustración

Como se usa a lo largo de esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, a menos que se indique específicamente otra cosa. El plural y el singular se usan indistintamente, a excepción de cuando se indica la cantidad:

a. "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, flúor, yodo, o bromo.
b. "alquilo C_1-C_6" se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc.
c. "alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo ramificado o lineal que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Dicho un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, -OR^a, -SR^a, y -NR^aR^b, en el que cada uno de R^a y R^b se representa independientemente por hidrógeno o alquilo C_1-C_6.
d. "alcoxi C_1-C_6" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como
metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.
e. "alcoxi C_1-C_6, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc. Tal

grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido, en el que hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^a$, $-SR^a$, y $-NR^aR^b$, en el que cada uno de R^a y R^b es como se ha definido anteriormente.

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

g. "resto heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un resto aromático de anillo monocíclico o policíclico que contiene uno o más miembros en el anillo heteroátomos (átomos formadores de anillo), cada uno independientemente seleccionado de O, S y N, en al menos un anillo. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos formadores de anillo, incluyendo de 1 a 9 átomos de carbono, y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos incluyen aquellos con 5 átomos formadores de anillo, incluyendo uno a tres heteroátomos, o aquellos con 6 átomos formadores de anillo, incluyendo uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos condensados incluyen dos anillos monocíclicos de 5 y/o 6 miembros condensados, incluyendo de uno a cuatro heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), benzotienilo, benzofurilo, indolilo, etc.

h. "resto heteroarilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un resto aromático monocíclico que tiene uno, o más, heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, o nitrógeno. En una realización específica, heteroarilo de 5 a 6 miembros se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3, o 4 átomos de nitrógeno; 1 átomos de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre. Los ejemplos de dichos restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), furilo, tienilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo).

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

j. "resto heterocíclico de 4 a 6 miembros" se refiere a cualquier anillo de 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1,2, o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y un átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 posiciones de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano o ciclopentano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrooxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

k. "Resto heterocíclico de 5 a 6 miembros" se refiere a un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, o 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 átomo de oxígeno y un átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 posiciones de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces, y el anillo de 6 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con un anillo de benceno, un anillo de ciclohexano o ciclopentano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, tetrahidroquinolilo o dihidrobenzofurilo y similares). Los heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidrooxazinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, etc.

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

m. "paciente" se refiere a animales de sangre caliente, tales como, por ejemplo, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos chimpancés, y seres humanos.

n. "tratar" se refiere a la capacidad de los compuestos para mitigar, aliviar o ralentizar el avance de la enfermedad del paciente (o trastorno) o cualquier tejido dañado asociado con la enfermedad o trastorno.

o. "Farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible, química y/o toxicológicamente, con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trata con la misma.

p. "compuestos de Fórmula I", "formula I", "compuestos de la invención", etc., se usan de forma intercambiable a lo largo de la solicitud y deben tratarse como sinónimos.

Los compuestos de Fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden aparecer en configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros, y otros

estereoisómeros de dichos compuestos, así como compuestos racémicos y mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismos. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, formiato, fumarato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, metanosulfonato, metilsulfato, naftalato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, tartrato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, etc.

Las sales de adición básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina de estaño, cinc, etc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I pueden prepararse por uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el ácido o base deseados;
(ii) eliminar un grupo protector estable de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula I, o apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o
(iii) convertir una sal del compuesto de Fórmula I en otra por reacción con un ácido o base apropiada o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a no casi ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, al mismo tiempo que muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de polvo de rayos X distinto con picos definidos. Cuando se calientan lo suficiente, esos materiales también exhiben las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, en general de primer orden ("punto de fusión").

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

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

Los compuestos de la invención también pueden existir en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico", y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfílicos" y consisten en moléculas que tienen un grupo principal polar iónico (tal

como -COO-Na+, -COO-K+ o -SO3-Na+) o no iónico [tal como -N-N+(CH3)3]. Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

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

Ciertos derivados de los compuestos de Fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica se pueden convertir, cuando se administran en o sobre el cuerpo, en compuestos de Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede obtener más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando las funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de Fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación:

(i) cuando el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de Fórmula (I) se reemplaza por alquilo (C_1-C_6);
(ii) cuando el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de Fórmula I se reemplaza por alcanoiloximetilo (C_1-C_6); y
(iii) cuando el compuesto de Fórmula I contiene una funcionalidad amino primario o secundario (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de Fórmula I se reemplazan por alcanoílo (C_1-C_6).

También pueden existir metabolitos de compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, pero sin limitación:

(i) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 -> -CH_2OH):
(ii) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR -> -OH);
(iii) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR^5R^6 -> -NHR^5 o -NHR^6);
(iv) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR^5 -> -NH_2);
(v) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH);
(vi) cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-$CONH_2$ -> COOH), y;
(vii) cuando el compuesto contiene un átomo de nitrógeno aromático o una función amina alifática terciaria, un derivado *N*-óxido del mismo.

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

Los compuestos de Fórmula I que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede aparecer isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede adoptar la forma de tautomería de protones en compuestos de Fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Se hace referencia a estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula I, incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de los mismos. También se hace referencia a sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales ya conocidos por los en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de Fórmula I contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica

resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros por medios bien conocidos por un experto.

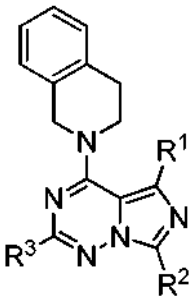
Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla o conglomerado racémico en el que dos formas de cristal se producen en cantidades equimolares, comprendiendo cada una un único enantiómero. Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Se hace referencia a todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula I en la que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tales como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección.

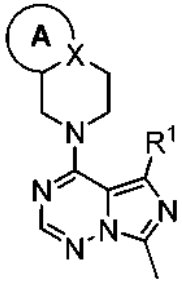
La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menos requisitos de dosificación, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O, acetona-d_6, DMSO-d_6. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Como se ha indicado anteriormente, todos los compuestos de Fórmula I contienen un resto de triazina en el que la posición 4 está sustituida con un resto piperidina o piperazina fusionado a un anillo A. Como se ha descrito anteriormente, A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, puede formar un resto heteroarilo de 5 a 10 miembros o un resto arilo de 6 a 10 miembros. Por razones de claridad, tanto X como el átomo de carbono al que está unido A deben incluirse en ese total numérico. Por ejemplo, si X es C, y A forma un resto arilo de 6 miembros (es decir, fenilo), entonces se representará por la estructura Ia a continuación.



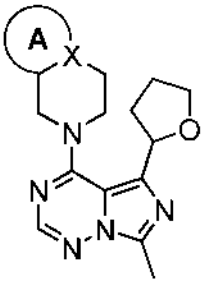
Ia

En una realización más específica de la invención, como se representa en la fórmula Ib a continuación, R^2 se representa por metilo, R^3 se representa por hidrógeno, y R^4 está ausente. A, X y R^1 son como se han definido anteriormente en la Fórmula I.

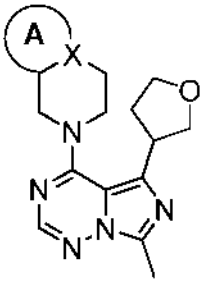


Ib

En una realización más de la invención, como se representa en la fórmula Ic e Ic' inmediatamente a continuación:



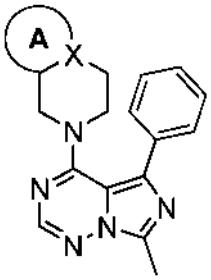
Ic



Ic'

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

En una realización más de la invención, como se representa en la fórmula Id inmediatamente a continuación:



Id

R^1 se representa por un fenilo, como se describe, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, flúor, metoxi, y cloro, R^2 se representa por metilo, R^3 se representa por hidrógeno y R^4 está ausente. Cada uno de A y X es como se define en la Fórmula I. En una realización más específica de los compuestos de Fórmula Id, la combinación de A, X y el átomo de carbono al que está unido forma un anillo de fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, flúor, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2, y trifluorometilo. Como alternativa, la combinación de A, X y el átomo de carbono al que está unido forma un resto heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, y tiazol, en la que dicho resto heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino, y ciclopentilo.

Una realización más específica de la invención es el grupo de compuestos (o sus sales farmacéuticamente

aceptables) que se especifican a continuación:

i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H*)-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina,
v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;
x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina.

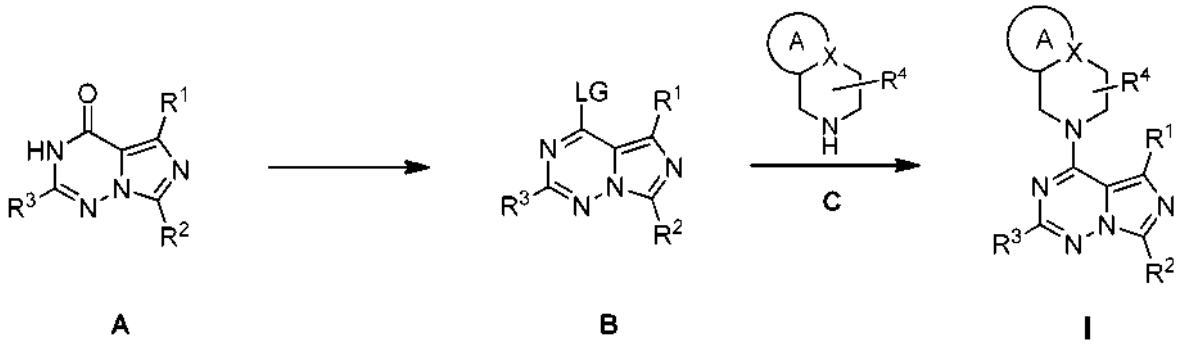
Síntesis

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por una diversidad de procedimientos que son análogamente conocidos en la técnica. Los esquemas de reacción presentados a continuación ilustran procedimientos alternativos para preparar estos compuestos. Otros, incluyendo modificaciones de los mismos, serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica. Cualquier referencia a una entidad apropiadamente sustituida se refiere a una que contiene los mismos sustituyentes relevantes que la deseada en el producto final, o una entidad protegida que puede convertirse fácilmente en el resto deseado. Esto se ilustra más adelante.

Generación de compuestos de Fórmula I

Un enfoque sintético potencial para generar compuestos de Fórmula **I** a partir del intermedio imidazotriazinona **A** se muestra en el Esquema 1. La imidazotriazinona apropiadamente sustituida (es decir, R^1, R^2 y R^3 se representan por el mismo resto según se desea en el producto final o una variante protegida del mismo) se trata con un exceso de oxicloruro de fósforo, puro o en un disolvente apropiadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para generar el intermedio **B**, donde el grupo saliente (LG) para la reacción de S_NAr posterior es un cloruro. Como alternativa, el precursor S_NAr puede capturarse con 1*H*-1,2,4-triazol para un grupo saliente. Este intermedio **B** puede sintetizarse tratando la imidazotriazinona apropiada A con un exceso de oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol y base (tal como trietilamina, piridina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) a temperaturas de 0 °C a 200 °C. El grupo saliente (LG) de **B** puede desplazarse en condiciones de S_NAr agitando con una amina apropiadamente sustituida **C** (es decir, A, X y R^4 se representan por el mismo resto como en el producto final, o una variante protegida del mismo) en presencia de una base (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.) en un disolvente adecuadamente inerte a temperaturas de 20 °C a 200 °C para elaborar los compuestos de Fórmula **I.**

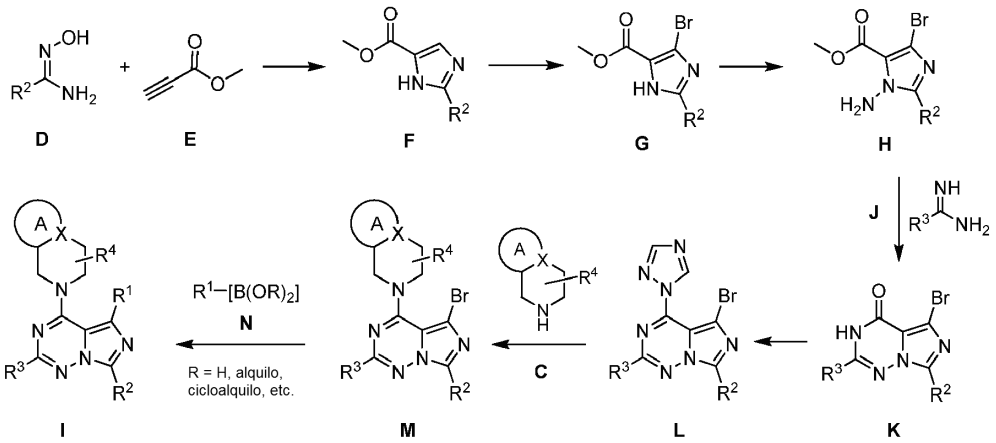
Esquema 1



Una síntesis alternativa de los compuestos de Fórmula **I** se muestra en el Esquema 2. Una *N'*-hidroxiimidoformamida apropiadamente sustituida **D** (es decir, R^2 se representa por el mismo resto que en el producto final) y propiolato de metilo **E** se agitan en un disolvente apropiado y se calientan a temperaturas elevadas hasta que la reacción de ciclación para formar el intermedio imidazol **F** está completa. Un ejemplo de una transformación similar se describe por Paul y col., J. Med. Chem. 1985, 28, 1704-1716. El imidazol resultante **F** se broma con una fuente de bromo electrófilo tal como bromo (Br_2), *N*-bromosuccinimida (NBS), etc., en un disolvente apropiado usualmente a temperaturas ≤20 °C para dar los intermedios representados por **G**. El bromoimidazol **G** puede *N*-aminarse usando

una base adecuadamente fuerte y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de *O*-benzoilhidroxilamina (Parlanti y col., Org. Lett. 2007, 9, 3821-3824), o ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico, en un disolvente apropiado a temperaturas por debajo de 20 °C. El imidazol aminado resultante **H** se condensa en primer lugar con una imidoformamida apropiadamente sustituida **J** (es decir, R^3 se representa por el mismo resto que se desea en el producto final) a temperaturas elevadas; después, una ciclación intramolecular espontánea proporciona la imidazotriazinona bromada **K**. El carbonilo de la imidazotriazinona **K** se transforma en el 1,2,4-triazol colgante con el fin de preparar el núcleo para desplazamientos nucleófilos a través de reacciones S_NAr. Esta transformación se ha descrito previamente por Knutsen y col., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972-1999) 1985, (3), 621-630. El triazol colgante se incorpora a través de tratamiento del núcleo de triazinona K con oxicloruro de fósforo en presencia de 1*H*-1,2,4-triazol a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para dar el intermedio **L**. El intermedio **L** experimenta fácilmente reacciones de desplazamiento de S_NAr tras el tratamiento con aminas apropiadamente sustituidas **C** usando una gran diversidad de disolventes (tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tolueno, etc.), bases (trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, carbonato de cesio, etc.), y temperaturas (de 20 °C a 150 °C). Los compuestos finales de Fórmula **I** pueden generarse por la instalación mediada por metales de transición (reacción de Suzuki) de un grupo alquilo o arilo. La reacción de Suzuki emplea generalmente un material de partida halogenado, que se trata con una cantidad catalítica de una fuente de paladio, un ácido aril o alquil borónico o éster apropiadamente sustituido **N** (es decir, R^1 se representa por el mismo resto que se desea en el producto final o una variante protegida del mismo), y una base en un disolvente apropiado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Se han publicado revisiones exhaustivas de esta química; véanse N. Miyaura y A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483 y Heravi y col., Tetrahedron 2012, 68, 9145-9178.

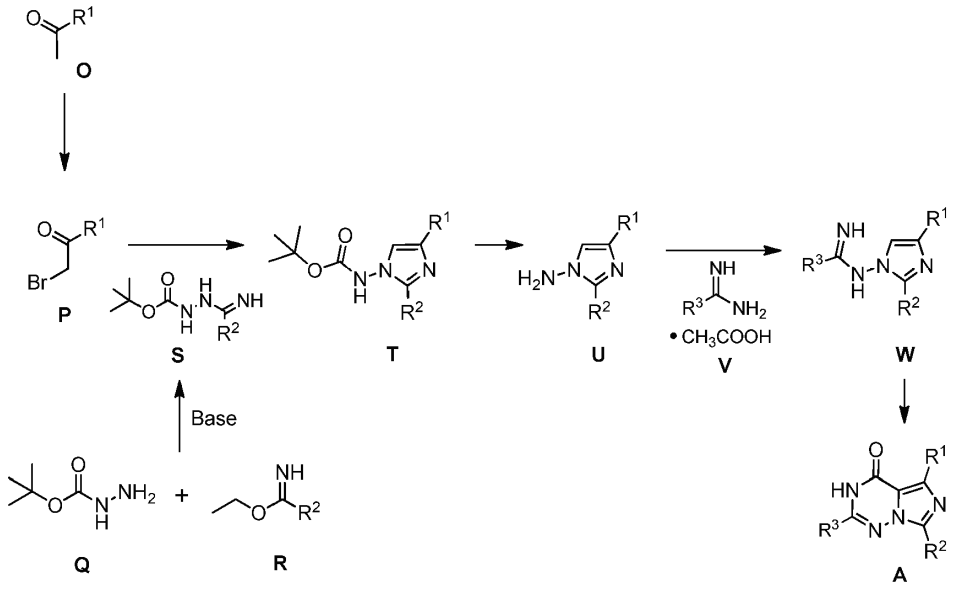
Esquema 2



Generación de intermedios de triazinona sustituidos

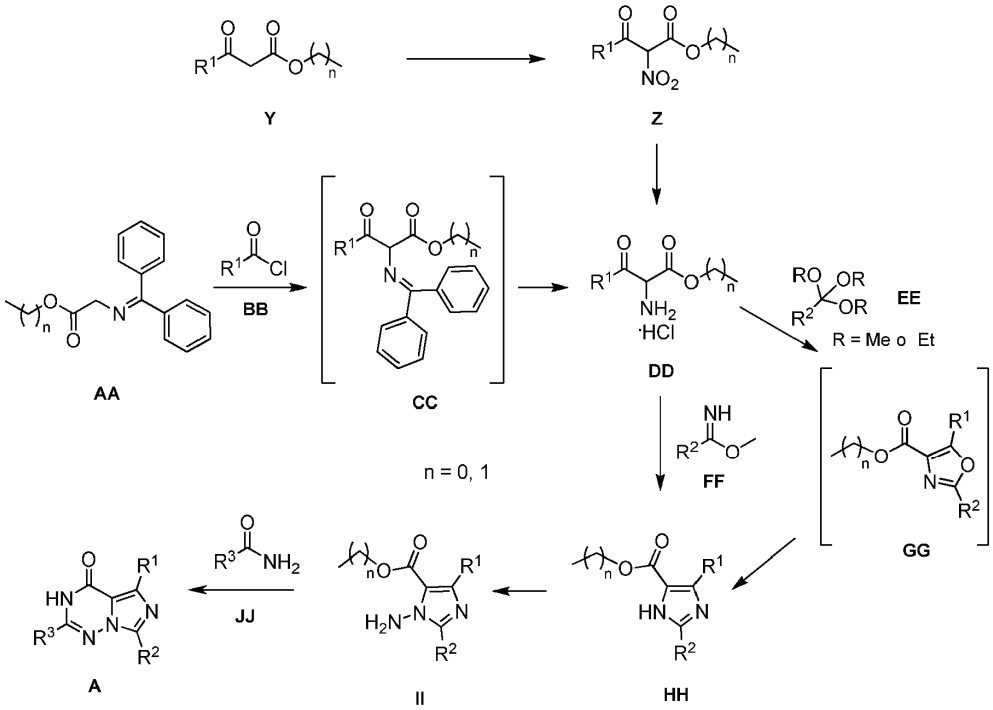
El Esquema 3 describe una ruta sintética potencial hasta el intermedio de imidazotriazinona descrito por **A** en el que R^1 es arilo o heteroarilo como se ha definido anteriormente. La condensación de una α-bromoacetofenona **P** con el intermedio **S** genera una 4-fenil-1*H*-imidazol-1-amina sustituida Boc-protegida **T**. El material de partida de α-bromoacetofenona **P** está disponible en el mercado o se prepara a través de bromación de una acetofenona adecuadamente sustituida **O**, mientras que el intermedio de amidrazona Boc-protegida **S** se genera en condiciones básicas a partir de hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo Q y un intermedio etilo apropiadamente sustituido R. La eliminación de Boc del intermedio **T** se realiza en condiciones ácidas para generar el intermedio **U**. Se describe una exhaustiva revisión de la eliminación de Boc por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006. El intermedio U se condensa con una sal imidamida apropiadamente sustituida **V** en un disolvente no nucleófilo polar apropiado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para dar los intermedios representados por la estructura **W**. La imidazotriazinona **A** puede formarse mediante la adición de un equivalente carbonilo, tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CTI), etc., a una mezcla preformada del intermedio **W** y una base en un disolvente apropiado a temperaturas de 20 °C a 200 °C. Se ha descrito una química similar al Esquema 3 por Helal y col., Imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]triazines for the Treatment of Neurological Diseases, documento US 20120214791 A1.

Esquema 3



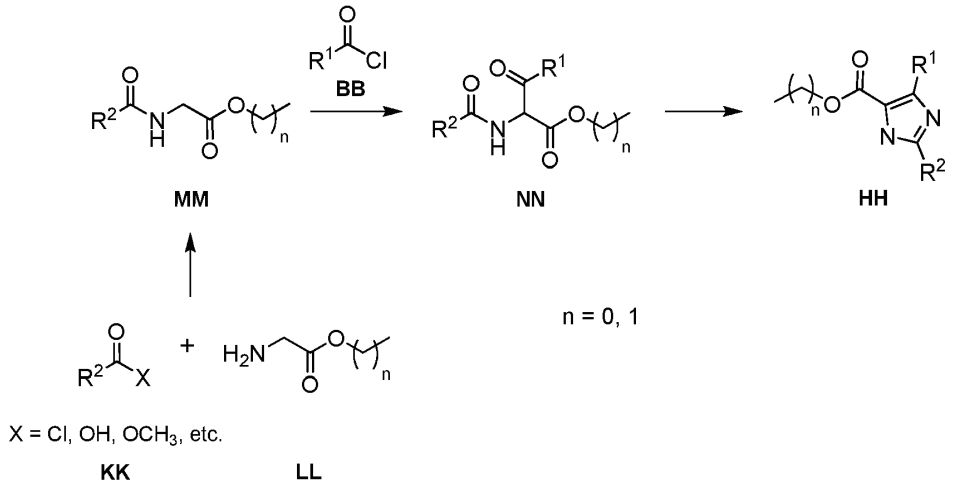
El Esquema 4 describe una secuencia sintética potencial para generar intermedios de imidazotriazinona **A**. Un procedimiento para generar el intermedio clave **DD** comienza con el 3-cetoéster disponible en el mercado apropiado **Y**. El tratamiento de 3-cetoéster **Y** con un reactivo de nitración, tal como nitrito sódico y un catalizador ácido tal como ácido acético, puro o con un disolvente apropiado, a temperaturas por debajo de 20 °C puede dar el intermedio **Z**. El intermedio nitro **Z** puede reducirse entonces para dar la amina deseada **DD** a través de una reacción de hidrogenación. Esta transformación se produce sometiendo el intermedio nitro **Z** a un catalizador de metal (normalmente paladio sobre un soporte de carbono) a presiones atmosféricas o mayores de hidrógeno en un disolvente inerte apropiado a temperaturas en torno a 20 °C para proporcionar el intermedio **DD** deseado. Esta reacción también puede hacerse en presencia de reactivos que agilizan el procedimiento de reducción, tal como catalizadores de ácido y cloruros de ácidos. Una revisión de la generación de aminas por procedimientos reductores puede encontrarse en Schilling, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (5ª Edición) 2004, 2, 476-498. Una síntesis alternativa de los compuestos **DD** avanza a través de un derivado de glicina protegido, tal como la glicina benzhidril-protegida disponible en el mercado **AA**. La glicina protegida **AA** se desprotona por tratamiento con una base apropiadamente fuerte, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), etc., en un disolvente apropiado a temperaturas de -78 °C a 20 °C; este anión se añade entonces a un cloruro de ácido apropiadamente sustituido **BB** en un disolvente adecuado a temperaturas <20 °C. El intermedio dicarbonilo α-amino-protegido resultante **CC** se trata in situ con ácido acuoso, tal como una solución de ácido clorhídrico de 1 M a 6 M, durante un periodo que varía de 15 min a varias horas a 20 °C. La sal clorhidrato resultante α-amino-β-dicarbonilo **DD** se agita con un imidoato apropiadamente sustituido **FF** en condiciones moderadamente básicas de 20 °C a 200 °C para dar el intermedio imidazol **HH**. Como alternativa, el intermedio **DD** puede transformarse en el intermedio **HH** a través de un procedimiento en el que un intermedio oxazol **GG** se genera tratando **DD** con un trietil o trimetil ortoéster apropiadamente sustituido **EE** en el disolvente alcohólico apropiado a 20 °C. El intermedio oxazol **GG** puede tratarse in situ con una amina (acetato amónico, formiato amónico, cloruro de amonio, etc.) en presencia de un catalizador ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o con un disolvente apropiado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C, para dar el imidazol **HH**. **HH** puede *N*-aminarse usando una base y un reactivo de aminación, tal como óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina, un derivado de O-benzoilhidroxilamina, o ácido hidroxilamina-O-sulfónico, en un disolvente apropiado para dar **II**. Esta transformación se ha descrito previamente por Heim-Riether y col., A Novel Method for the Synthesis of Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ones. J. Org. Chem. 2005, 70, 7331-7337. El intermedio *N*-aminado resultante **II** puede ciclarse entonces para dar el intermedio imidazotriazinona deseado **A** por agitación en presencia de la amida apropiadamente sustituida **JJ** a temperaturas de 20 °C y anterior.

Esquema 4



Un procedimiento alternativo para la generación del intermedio **HH** se representa en el Esquema 5. Una glicina éster **LL** se acila con un ácido apropiadamente sustituido, ácido activado, cloruro de ácido, o éster **KK** para generar un intermedio acilado **MM**, o puede emplearse una glicina éster acilado apropiadamente sustituido disponible en el mercado **MM**. El compuesto **MM** puede C-acilarse por tratamiento con un ácido activado apropiadamente sustituido **BB**, tal como un cloruro de ácido, en presencia de un imidazol, un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, y una base tal como tri-*n*-butilamina en un disolvente apropiado a temperaturas generalmente por debajo de 20 °C para conseguir los compuestos representados por el intermedio **NN**. Los ejemplos de esta química se describieron previamente por Honda y col., documento WO 2008041571 y Misaki y col., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 2854-2855. La ciclación del intermedio **NN** mediante la adición de una fuente de amina (acetato amónico, cloruro de amonio, etc.) y un ácido (ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), puro o en presencia de un disolvente aceptable, a temperatura elevadas da como resultado la formación del intermedio deseado **HH**.

Esquema 5



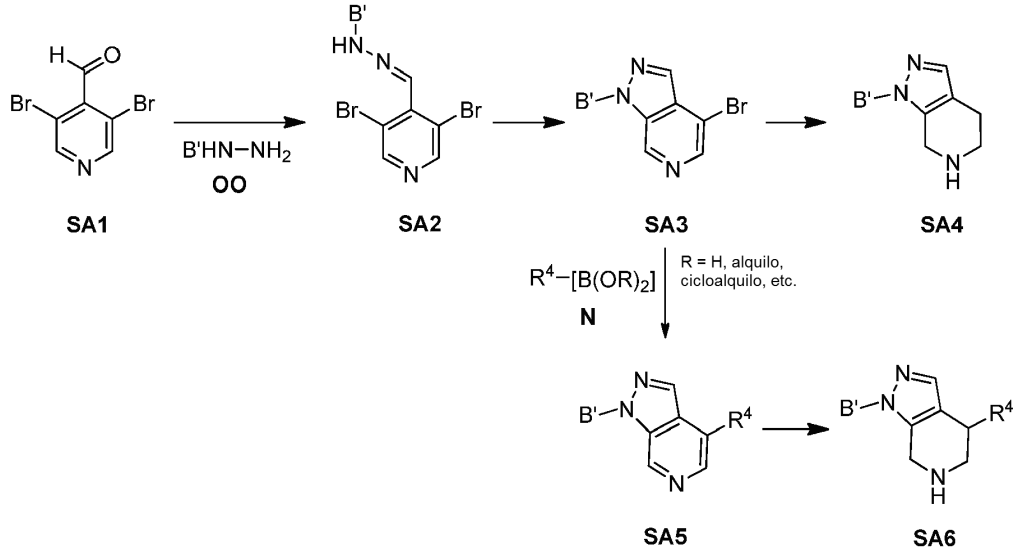
Generación de aminas sustituidas C

<u>En los Esquemas 6-18 a continuación, B' representa el sustituyente correspondiente en el resto A que se desea en el producto final (o una variante protegida del mismo).</u>

El Esquema 6 ilustra una posible preparación de aminas tales como **SA4** y **SA6.** El aldehído de partida **SA1** puede hacerse reaccionar con hidrazina, o una hidrazina apropiadamente sustituida **OO**, en un disolvente adecuado tal

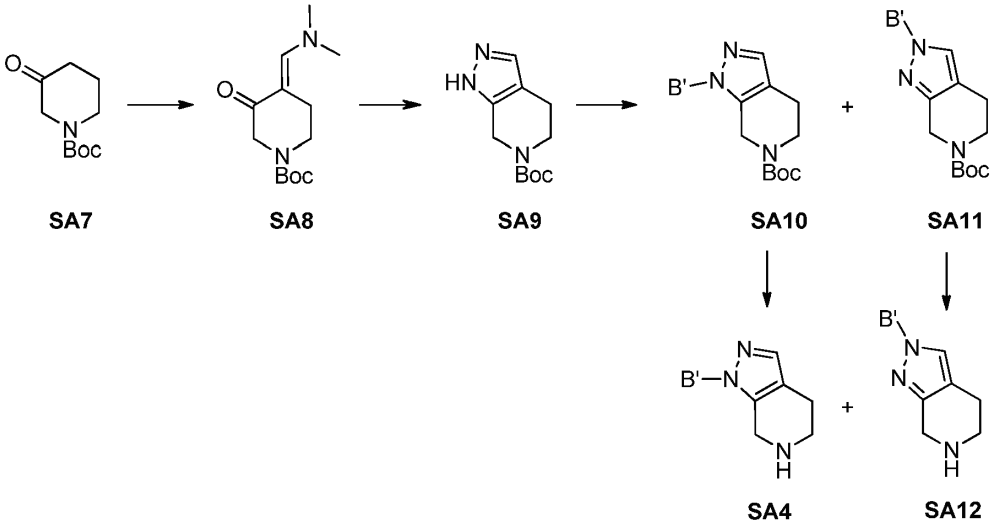
como alcohol isopropílico a temperaturas de 20 °C a 200 °C para formar hidrazonas tal como **SA2**. Los intermedios de hidrazona **SA2** pueden ciclarse en condiciones básicas a temperatura elevadas para dar los compuestos pirazol **SA3**. Por ejemplo, el tratamiento de **SA2** con hidruro sódico en tetrahidrofurano a reflujo da **SA3**. Se han descrito transformaciones similares en el documento WO 2009/074360. El anillo de piridina de los compuestos **SA3** puede reducirse para dar las aminas representadas por la estructura **SA4** por exposición a catalizadores de metal tal como platino a una presión atmosférica de 100 psi (689,48 kPa) de hidrógeno en un sistema de disolvente adecuadamente inerte con una fuente de ácido a temperaturas de 20 °C a 50 °C. El intermedio **SA3** también puede dar compuestos tales como **SA5** por una reacción de Suzuki catalizada por metal (normalmente paladio) para instalar los grupos alquilo o arilo R^4 (generalmente de los ácidos alquil o aril borónicos o ésteres **N**). Puede encontrarse una revisión de condiciones de reacción estándar en N. Miyaura y A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457-2483. El intermedio **SA5** puede reducirse en un intermedio racémico **SA6** que muestra las condiciones de reducción del anillo de piridina descritas en la transformación del intermedio **SA3** para dar el intermedio **SA4**. El racemato **SA6** puede separarse en sus enantiómeros constituyentes a través de procedimientos de separación quiral estándar.

Esquema 6



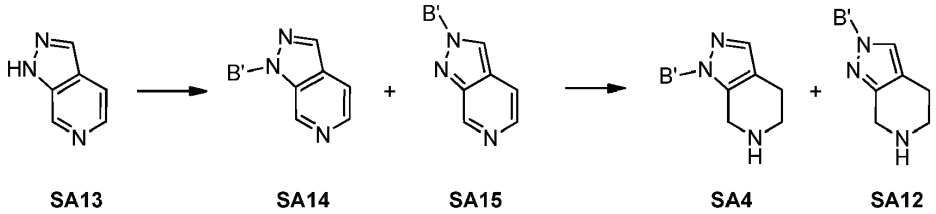
Una síntesis alternativa de compuestos de fórmula **SA4** y sus regioisómeros **SA12** se representa en el Esquema 7. Puede convertirse 3-piperidinona Boc-protegida **SA7** en la enamina **SA8** por tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal a temperatura elevadas como se describe en el documento US 2007167426. El tratamiento de **SA8** con hidrazina en un disolvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C como resultado el intermedio **SA9**. **SA9** puede *N*-alquilarse en el anillo de pirazol por reacción con haluros de alquilo apropiados en condiciones básicas en un disolvente adecuado a una gran diversidad de temperaturas. En el caso en el que el sustituyentes (B') es un grupo ciclopropilo o arilo, el tratamiento de **SA9** con el ácido borónico apropiado o éster en presencia de oxígeno, una fuente de cobre tal como $Cu(OAc)_2$, y un ligando de cobre, tal como 2,2'-bipiridina en un disolvente adecuado a temperaturas de 20 °C a 200 °C, da como resultado una mezcla de compuestos de fórmula **SA10** y **SA11**. Las mezclas regioisoméricas de **SA10** y **SA11** pueden separarse usando procedimientos cromatográficos. La desprotección del grupo Boc puede conseguirse por tratamiento de **SA10** y **SA11** con ácidos tales como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, puro o en un disolvente apropiadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 100 °C para dar las aminas **SA4** y **SA12** respectivamente. La eliminación de Boc se describe completamente por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006.

Esquema 7



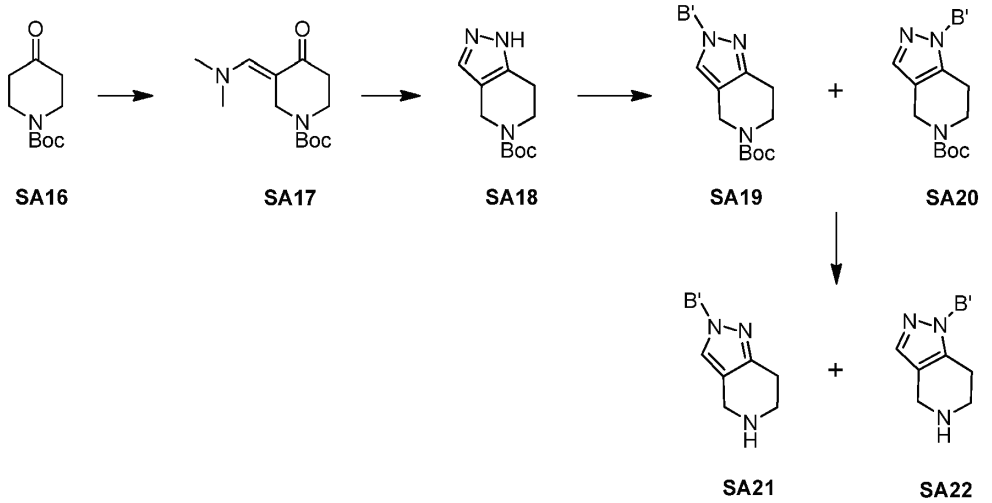
El Esquema 8 ilustra una ruta alternativa a los compuestos de fórmula **SA4** y **SA12**. La 1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina disponible en el mercado (**SA13**) puede estar opcionalmente sustituido con grupos alquilo como se describe en el Esquema 7 para dar los compuestos de fórmula **SA14** y **SA15**. El anillo de piridina puede reducirse en condiciones similares a la reducción del anillo de piridina que se describe en el Esquema 6 para la síntesis de los intermedios **SA4** y **SA6.** Los regioisómeros 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina **SA4** y **SA12** pueden separarse usando procedimientos cromatográficos estándar.

Esquema 8



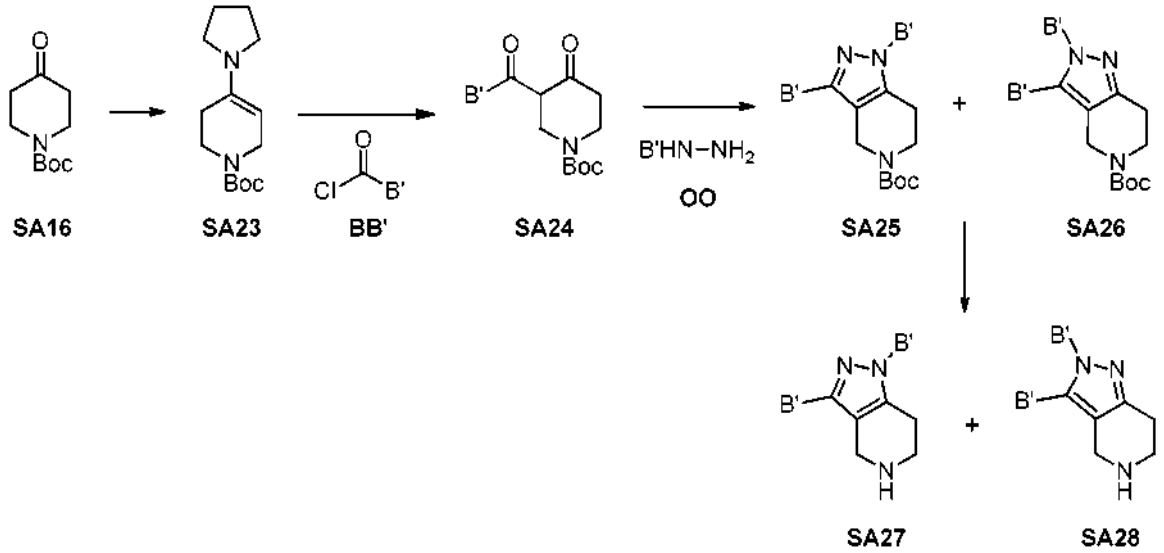
Pueden prepararse 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridinas de fórmula **SA21** y **SA22** como se describe en el Esquema 9. La síntesis del intermedio **SA18** a partir de **SA16** a través de **SA17** se ha descrito en el documento US 2007/0232600. El intermedio **SA18** puede estar opcionalmente sustituido para proporcionar **SA19** y **SA20** usando la química descrita en la síntesis del intermedio **SA10** y **SA11** en el Esquema 7. El grupo Boc puede eliminarse en condiciones ácidas, como se describe por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006.

Esquema 9



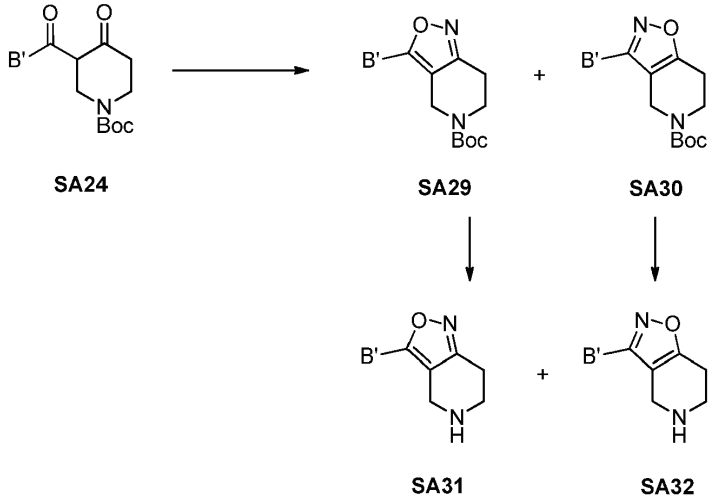
El Esquema 10 se refiere a la preparación de pirazol aminas disustituidas de estructura general **SA27** y **SA28**. Se ha descrito previamente una síntesis de enamina Boc-protegida **SA23** por Osata y col., Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 1433-1437. **SA23** puede hacerse reaccionar con diversos cloruros de acilo **BB**' en presencia de bases tales como N,N-diisopropiletilamina y piridina, a temperaturas <20 °C en disolventes apropiados para dar las β-dicetonas SA24. El intermedio de β-dicetona **SA24** puede experimentar condensación con las hidrazinas apropiadamente sustituidas **OO** en disolventes apropiados (tales como metanol, N,N-dimetilformamida, etc.) de 20 °C a 200 °C, para dar una mezcla regioisomérica de pirazoles **SA25** y **SA26**. Los procedimientos cromatográficos estándar pueden usarse para separar el regioisómero **SA25** de SA26. La retirada de los grupos protectores Boc de **SA25** y **SA26** para generar los intermedios **SA27** y **SA28** pueden conseguirse por tratamiento con ácidos en condiciones convencionales.

Esquema 10



El Esquema 11 ilustra una secuencia de reacción que puede usarse para obtener isoxazoles de estructura general **SA31** y **SA32**. El intermedio de β-dicetona **SA24** (véase Esquema 10) puede convertirse en los isoxazoles **SA29** y **SA30** por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base en un disolvente apropiado a temperaturas de 20 °C to 200 °C. La separación de los isómeros de isoxazol puede realizarse por técnicas cromatográficas estándar. La retirada del grupo protector Boc de **SA29** y **SA30** se realiza en condiciones ácidas, como se describe por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006 para formar **SA31** y **SA32.**

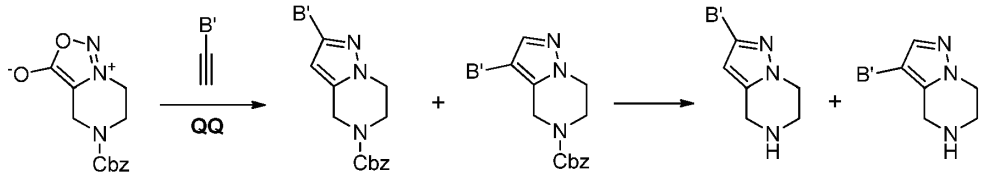
Esquema 11



El Esquema 12 representa una secuencia sintética que puede usarse para acceder a 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas tales como la representadas por las estructuras generales **SA36** y **SA37.** El intermedio **SA33** puede prepararse como se describe por T. S. Mansour y col., Sol. Int. PCT WO 2006/130588. La reacción de **SA33** con alquinos terminales QQ en un reactor de bomba sellado, a temperaturas >200 °C, da una mezcla regioisomérica de

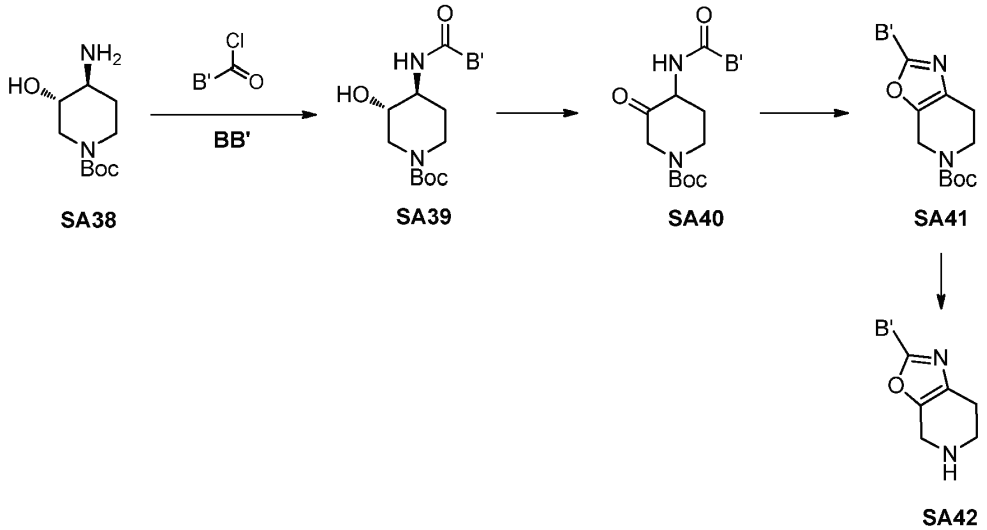
SA34 y **SA35**, que pueden separarse entre sí a través de procedimientos cromatográficos. La retirada del grupo protector carbamato de bencilo (Cbz) de **SA34** y **SA35** puede conseguirse usando condiciones de hidrogenación (metales catalíticos tales como paladio sobre un soporte sólido, en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente inerte) u otras condiciones descritas por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006 para dar compuestos representados por **SA36** y **SA37.**

Esquema 12



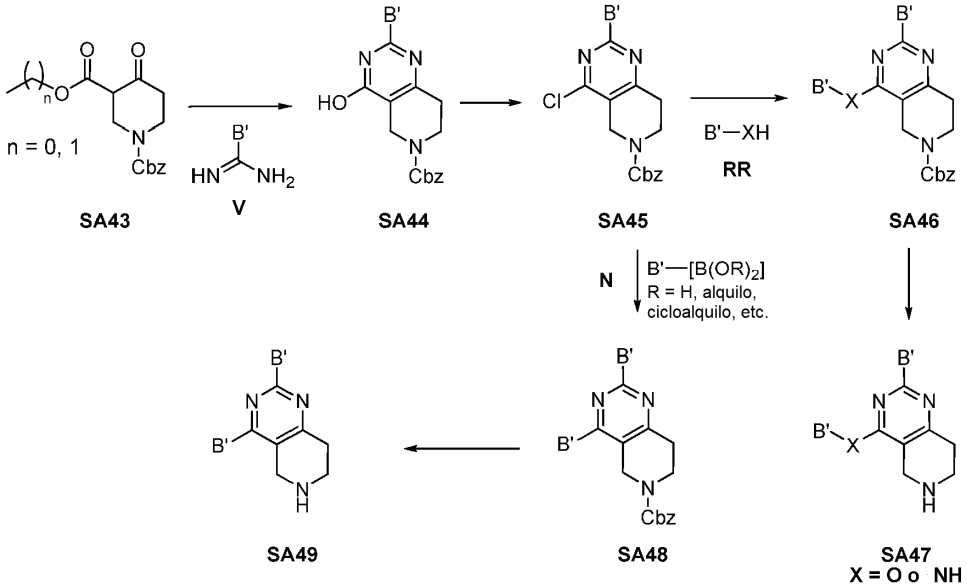
Se ilustra un acceso potencial a 4,5,6,7-tetrahidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridinas tal como **SA42**, en el Esquema 13 y es similar a lo que se ha descrito previamente por Ashton y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258. El amino alcohol **SA38** (véanse los documentos US 2009/163472 y WO 2011/157793) puede acilarse por tratamiento con cloruros de acilo apropiadamente sustituidos **BB**' en presencia de una base tal como *N*,N-diisopropiletilamina, piridina, etc. a temperaturas ≤20 °C para dar los compuestos representados por **SA39**. **SA39** puede oxidarse para dar la cetona **SA40** por tratamiento con un agente de oxidación tal como peryodinano de Dess-Martin (una revisión de éste y reactivos relacionados puede encontrarse en Zhdankin, V.V. J. Org. Chem. 2011,76, 1185-1197). **SA40** puede someterse a condiciones de deshidratación con un reactivo tal como reactivo de Burgess, que puede dar como resultado una ciclación para generar isoxazoles tal como **SA41**. La eliminación de Boc con ácido proporciona compuestos representados por **SA42**.

Esquema 13



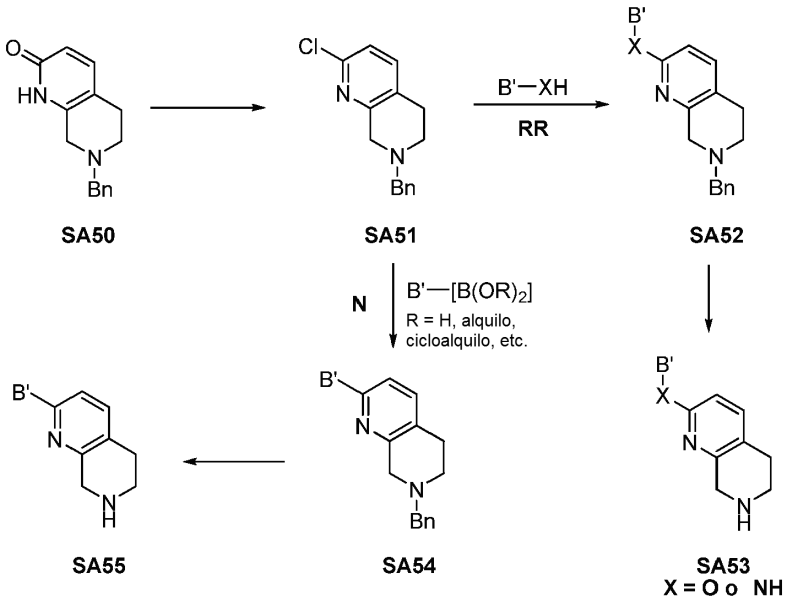
El Esquema 14 describe la síntesis de 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidinas tales como las representadas por **SA47** y **SA49**. Los compuestos tales como **SA47** y **SA49** pueden sintetizarse partiendo del compuesto **SA43** (Dodd y Oehlschlager, J. Org. Chem. 1992, 57, 2794-2803) por una adaptación del trabajo descrito por Shireman y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2103-2108. El tratamiento del cetoéster **SA43** con amidinas apropiadamente sustituidas **V** en presencia de base y disolvente a temperaturas de 20 °C a 200 °C da los compuestos de hidroxipirimidina tales como **SA44**. **SA44** puede convertirse en cloruro **SA45** por tratamiento con un reactivo de cloración tal como oxicloruro de fósforo, puro o en disolventes inertes, de 20 °C a 200 °C. Los cloruros **SA45** pueden experimentar reacciones de sustitución de S_NAr por tratamiento con alcoholes o aminas apropiadamente sustituidas **RR** en condiciones básicas a temperaturas que varían de 20 °C a 200 °C para dar el intermedio **SA46**. El **SA46** protegido con carbamato de bencilo puede desprotegerse en diversas condiciones, mucho más comúnmente hidrogenación, como se describe por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006, para dar las aminas **SA47**. También puede usarse el intermedio **SA45** para generar los compuestos con sustitución basada en carbono de la pirimidina. Esta sustitución puede tener lugar a través de acoplamientos cruzados catalizado por metales de transición (normalmente paladio) con boronatos de alquilo o arilo apropiadamente sustituidos **N** en presencia de base en disolventes apropiados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para dar compuestos tales como **SA48**. La retirada del grupo protector carbamato de bencilo de **SA48** para generar el **SA49** deseado puede realizarse usando condiciones similares a las usadas para generar **SA47** a partir de **SA46**.

Esquema 14



El Esquema 15 muestra una posible ruta para los compuestos de 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina **SA53** y **SA55**. Se ha descrito una síntesis de **SA50** por Strang y col., documento EP 1595 881. El compuesto **SA50** puede clorarse usando un reactivo de cloración tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un disolvente apropiadamente inerte, a temperaturas de 20 °C a 200 °C para dar **SA51**. El cloruro de **SA51** puede desplazarse en una reacción de S_NAr usando alcoholes apropiadamente sustituidos y aminas **RR** en presencia de base en un disolvente apropiado a temperaturas de 20 °C a 200 °C para dar los compuestos representados por **SA52**. La retirada del grupo protector bencilo de **SA52** puede realizarse por una reacción de hidrogenación catalizada por metal. Pueden encontrarse muchas otras condiciones para la eliminación de bencilo en Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,* 4ª Edición, 2006. El intermedio **SA51** también puede usarse para generar los compuestos con sustitución a base de carbono del anillo de piridina. Esta sustitución puede tener lugar a través de acoplamientos cruzados catalizado por metales de transición (normalmente paladio) con boronatos de alquilo o arilo apropiadamente sustituidos **N** en presencia de base en disolventes apropiados a temperaturas de 20 °C a 200 °C para dar compuestos tales como **SA54**. Las condiciones para la eliminación del grupo protector bencilo de **SA54** para generar **SA55** puede encontrarse en Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006.

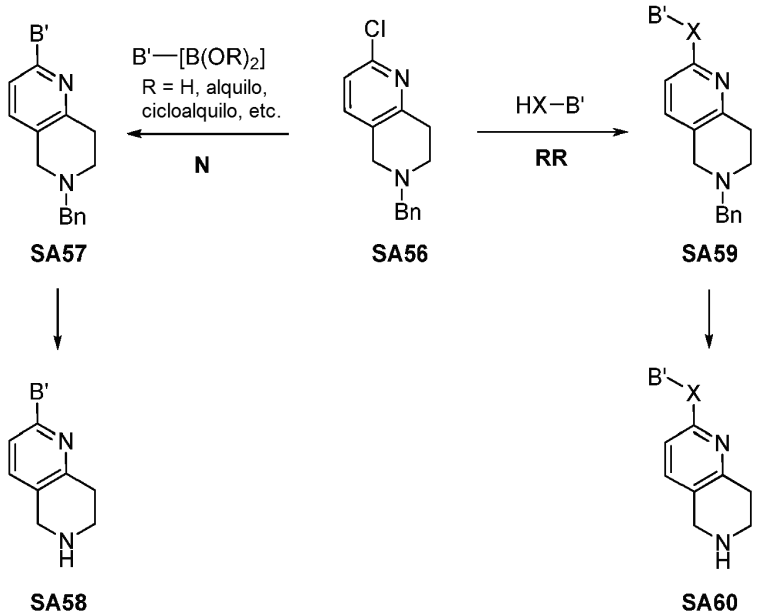
Esquema 15



El Esquema 16 describe una síntesis potencial de compuestos 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina sustituidos representados por las estructuras generales **SA58** y **SA60**. Se ha descrito una síntesis de la cloropiridina de partida

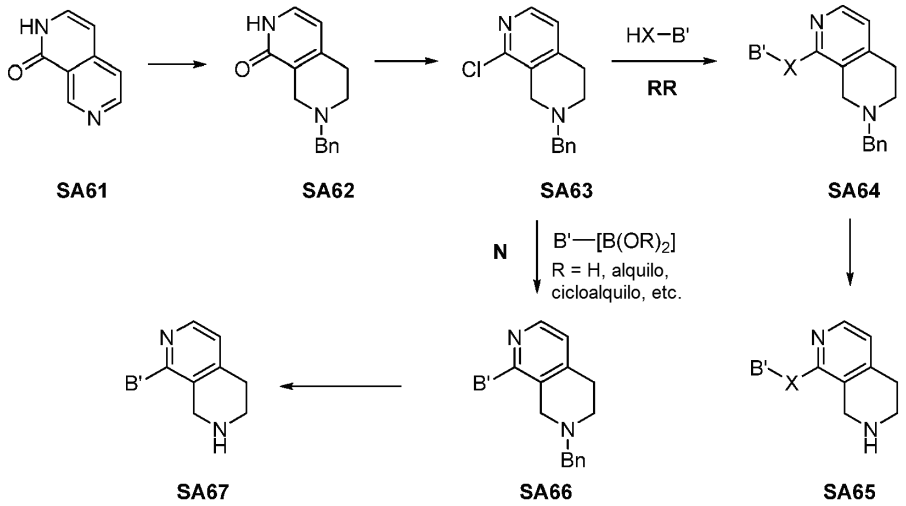
SA56 por Strang y col., documento EP 1595 881. Las condiciones generales de reacción para fabricar las piridinas condenadas sustituidas con carbono, oxígeno y nitrógeno deseadas se describen en el Esquema 15 y pueden aplicarse a **SA56** para generar **SA57** y **SA59** apropiadamente sustituidos. La retirada del grupo protector bencilo para generar el **SA58** y **SA60** deseados puede realizarse usando condiciones descritas por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006.

Esquema 16



El Esquema 17 se refiere a la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridinas de fórmula general **SA65** y **SA67**. La síntesis del material de partida **SA61** se ha descrito por Zhang y col., J. Comb. Chem. 2007, 9, 916. El tratamiento de **SA61** con bromuro de bencilo seguido de un agente reductor tal como borohidruro sódico en un disolvente adecuado proporciona **SA62**. El tratamiento de **SA62** con un reactivo de cloración, tal como oxicloruro de fósforo, puro o en un disolvente adecuado, a temperaturas de 20 °C a 200 °C proporciona el intermedio de cloropiridina **SA63**. Usando cloropiridina **SA63**, junto con las condiciones generales descritas en el Esquema 15 para instalar el sustituyente de carbono, oxígeno, o nitrógeno apropiadamente sustituido, proporciona **SA64** y **SA66** protegidos con bencilo. La retirada del grupo protector bencilo puede realizarse usando condiciones descritas por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006 para generar **SA65** y **SA67**.

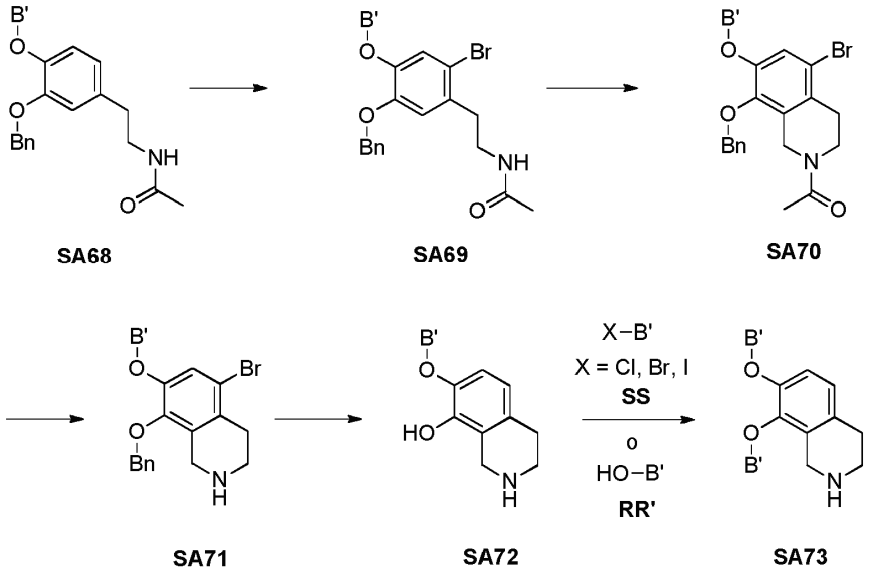
Esquema 17



El Esquema 18 describe una síntesis posible de compuestos representados por la estructura **SA73.** El material de partida protegido con bencilo **SA68** puede prepararse como se describe por Leese y col., ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 5-9. El tratamiento de **SA68** con una fuente de bromo (bromo, *N*-bromosuccinimida, etc.) a temperaturas por debajo de 20 °C en un disolvente apropiado tal como cloroformo puede dar como resultado compuestos mono-bromados representados por **SA69.** El Intermedio **SA69** puede ciclarse para dar los compuestos tales como **SA70**

por tratamiento con 1,3,5-trioxano en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético a temperaturas de 20 °C a 100 °C. El grupo protector acetilo en **SA70** puede eliminarse por tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido potásico o ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico a temperatura elevada para dar la amina **SA71.** Esta desprotección de acetilo se ha descrito por Wuts, P.G.W. y Greene, T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2006. La eliminación del bromo y el grupo bencilo de **SA71** puede producirse simultáneamente a través de la hidrogenación catalizada por metal usando catalizador de paladio sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno (atmosférica a 100 psi (689,48 kPa)) en un disolvente apropiado tal como metanol, para proporcionar **SA72**. **SA72** puede alquilarse con alquilos halogenados apropiadamente sustituidos SS en presencia de base o a través de una reacción de Mitsunobu (Swamy y col., Chemical Reviews 2009, 109, 2551-2651) con alcohol **RR**' para proporcionar la amina deseada **SA73.**

Esquema 18



Usos médicos y veterinarios

En un aspecto, se proporcionan en el presente documento los compuestos de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad inhibiendo una enzima PDE10. El uso, en general, comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I (o como alternativa una de Ia, Ib, Ic, Ic' o Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesite para tratar el trastorno o enfermedad. Un aspecto adicional es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno o enfermedad tratable por la inhibición de PDE10.

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

Las indicaciones que se pueden tratar con los inhibidores de PDE10, ya sea en solitario o en combinación con otros fármacos, incluyen, pero sin limitación, las enfermedades que se cree son mediadas, en parte, por los ganglios basales, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas indicaciones incluyen psicosis, enfermedad de Parkinson, demencias, enfermedad de Huntington, trastorno obsesivo compulsivo, discinesia tardía, coreas, depresión, trastornos del estado de ánimo; impulsividad, adicción a las drogas, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHC), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad de caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades de caudado y enfermedades palidales, y compulsiones con enfermedad palidal.

Las psicosis son trastornos que afectan la percepción de la realidad de un individuo. Las psicosis se caracterizan por delirios y alucinaciones. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de pacientes que presentan todas las formas de psicosis, incluyendo, pero sin limitación, esquizofrenia, esquizofrenia de aparición tardía, trastornos esquizoafectivos, esquizofrenia prodrómica y trastornos bipolares. El tratamiento puede ser para los síntomas positivos de esquizofrenia, así como para los déficits cognitivos y síntomas negativos. Otras indicaciones para los inhibidores de PDE10 incluyen psicosis resultantes del abuso de drogas (incluidas anfetaminas y PCP), encefalitis, alcoholismo, epilepsia, lupus, sarcoidosis, tumores cerebrales, esclerosis múltiple,

demencia de cuerpos de Lewy o hipoglucemia. Otros trastornos psiquiátricos, tales como el trastorno de estrés postraumático (PTSD) y el trastorno esquizoide de la personalidad, también se pueden tratar con inhibidores de PDE10.

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

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

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

La afección de pérdida de memoria se manifiesta mediante la pérdida de la capacidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar información aprendida anteriormente. La presente invención incluye procedimientos para tratar la pérdida de la memoria no relacionada con la demencia, lo que incluye deterioro cognitivo leve (MCI) y deterioro cognitivo relacionado con la edad. La presente invención incluye procedimientos de tratamiento para la pérdida de memoria como resultado de una enfermedad. La pérdida de memoria es un síntoma primario de demencia y puede también ser un síntoma asociado a enfermedades, tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular, y traumatismo craneal, así como también el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Los compuestos de la presente invención son adecuados para su uso en el tratamiento de la pérdida de memoria debido a, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia multisistémica (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, ictus, lesión medular, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, deterioro cognitivo asociado a la diabetes, déficits de memoria por la exposición temprana a agentes anestésicos, demencia multiinfarto y otras afecciones neurológicas que incluyen enfermedades neuronales agudas, así como también VIH y enfermedades cardiovasculares.

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

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

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

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una adición a las drogas, por ejemplo una adición al alcohol, las anfetaminas, la cocaína o los opiáceos, en un mamífero, incluyendo un ser humano. Una "adicción a las drogas", como se usa en el presente documento, se refiere a deseo anormal de consumir un fármaco y se caracteriza generalmente por trastornos motivacionales, tal como una compulsión de tomar el fármaco deseado y los episodios de deseo compulsivo de tomar dicho fármaco. El tratamiento de la adicción también incluye la disminución de la cantidad de fármaco de abuso que consume el paciente y no requiere abstinencia total.

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

Las enfermedades autoinmunitarias o infecciosas que afectan los ganglios basales pueden generar trastornos en los ganglios basales incluyendo ADHD, TOC, tics, enfermedad de Tourette y corea de Sydenham. Además, cualquier lesión cerebral puede dañar potencialmente los ganglios basales, incluyendo ictus, anomalías metabólicas, enfermedades hepáticas, esclerosis múltiple, infecciones, tumores, sobredosis de drogas u otros daños colaterales, y traumatismo craneal. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para detener la progresión de la enfermedad o restaurar los circuitos dañados en el cerebro mediante una combinación de efectos que incluyen un aumento de la plasticidad sináptica, neurogénesis, efecto antiinflamatorio, regeneración de células nerviosas y disminución de la apoptosis.

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

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

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

En una realización más de la invención, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de una diversidad de afecciones neurológicas debido a altos niveles de expresión de PDE10 en el SNC. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo; trastornos amnésicos; estrés postraumático; retraso mental; trastornos de aprendizaje, hiperactividad o déficit en la atención, deterioro cognitivo relacionado con la edad, episodios depresivos mayores (del tipo leve, moderado o grave), un episodio de estado de ánimo maníaco o mixto, un episodio de estado de ánimo hipomaníaco, un episodio depresivo con características atípicas, un episodio depresivo con características melancólicas, un episodio depresivo con características catatónicas, un episodio del estado de ánimo con la aparición de la condición de posparto, depresión posterior a ictus, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo menor, trastorno disfórico premenstrual y trastorno ciclotímico.

Administración y composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y distintos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas que se forman de este modo pueden luego administrarse fácilmente en una diversidad formas de dosificación, tales como comprimidos, polvos, pastillas para chupar, preparaciones líquidas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente ingredientes adicionales, tales como saporíferos, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse para la administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), transdérmica (por ejemplo, parches) o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que se preparan mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden revestirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulgentes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, esteres de aceites o alcohol etílico); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico).

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, lo que incluye el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o contenedores multidosis, con un conservante añadido. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

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

Para la administración intranasal o la administración por inhalación, el compuesto de la invención se administra convenientemente en forma de una solución o suspensión de un recipiente de pulverización por bombeo que es exprimido o bombeado por el paciente, o como una presentación de pulverización de aerosol de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y los cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de tal manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones denominadas anteriormente (por ejemplo, la adicción a los fármacos) en el ser humano adulto promedio, se disponen preferentemente para que cada dosis medida o "ráfaga" de aerosol contenga de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto de

la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 mg. por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

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

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contiene, sobre una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente el 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de Fórmula (I) a base de la formulación total, lográndose el equilibrio con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Normalmente, el compuesto está presente en un nivel de aproximadamente el 1 al 80 % en peso.

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

Los compuestos pueden administrarse como el agente activo en solitario o en combinación con otros agentes farmacéuticos usados en el tratamiento de la psicosis (especialmente, esquizofrenia y trastorno bipolar), el trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo y/o pérdida de memoria (por ejemplo, demencia). Los ejemplos de dichos agentes incluyen agonistas nicotínicos α-7, inhibidores de PDE4, otros inhibidores de PDE10, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores muscarínicos M1 y M2, moduladores del receptor de adenosina, ampakinas, moduladores de NMDA, moduladores de m-GluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, y galantamina). En dichas combinaciones, cada principio activo puede administrarse ya sea de acuerdo con su intervalo de dosis usual o una dosis por debajo del intervalo de dosis usual, y puede administrarse de manera simultánea o secuencial.

Los fármacos adecuados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, otros fármacos adecuados contra la esquizofrenia, tales como Clozaril, Zyprexa, Risperidona, y Seroquel; fármacos contra el trastorno bipolar, incluyendo, pero sin limitación, litio, Zyprexa, y Depakote; fármacos contra la enfermedad de Parkinson, incluyendo, pero sin limitación, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, y Cogentin; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo, pero sin limitación, Reminilo, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropina, Eldeprilo, estrógeno y Cliquinol; agentes usados en el tratamiento de la demencia, incluyendo, pero sin limitación, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept, y Exelon; agentes usados en el tratamiento de la epilepsia, incluyendo, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton, y Felbatol; agentes usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, incluyendo, pero sin limitación, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato, y Copaxona; agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, incluyendo, pero sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Desipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina, Tetrabenazina, Haloperidol, Clorpromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina, y Risperidona; agentes útiles para el tratamiento de diabetes, incluyendo, pero sin limitación, ligandos PPAR (por ejemplo, agonistas, antagonistas, tales como Rosiglitazona, Troglitazona y Pioglitazona), secretagogos de insulina (por ejemplo, fármacos de sulfonilurea, tales como Gliburida, Glimepirida, Clorpropamida, Tolbutamida, y Glipizida, y secretagogos no sulfonilo), inhibidores de α-glucosidasa (tales como Acarbosa, Miglitol, y Voglibosa), sensibilizadores de insulina (tales como los agonistas PPAR-γ, por ejemplo, las glitazonas; biguanidas, inhibidores de PTP-IB, inhibidores de DPP-IV, e inhibidores de 11-beta-HSD), compuestos reductores de la producción de glucosa hepática (tales como antagonistas de glucagón y metformina, por ejemplo, Glucofago y Glucofago XR), insulina y derivados de la insulina (en formas de acción prolongada y acción corta, y formulaciones de insulina); y fármacos contra la obesidad, incluyendo, pero sin limitación, agonistas de β-3, agonistas de CB-I, inhibidores del neuropéptido Y5, factores neurotróficos ciliares y derivados (por ejemplo, Axokine), supresores del apetito (por ejemplo, Sibutramina), e inhibidores de la lipasa (por ejemplo, Orlistat).

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para ayudar a los expertos en la técnica a comprender la presente invención con mayor claridad y ponerla en práctica.

Procedimientos experimentales

A continuación se ilustra la síntesis de diversos compuestos de la presente invención. Los compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención se pueden preparar usando los procedimientos ilustrados en estos

Ejemplos, ya sea en solitario o junto con técnicas generalmente conocidas en la técnica.

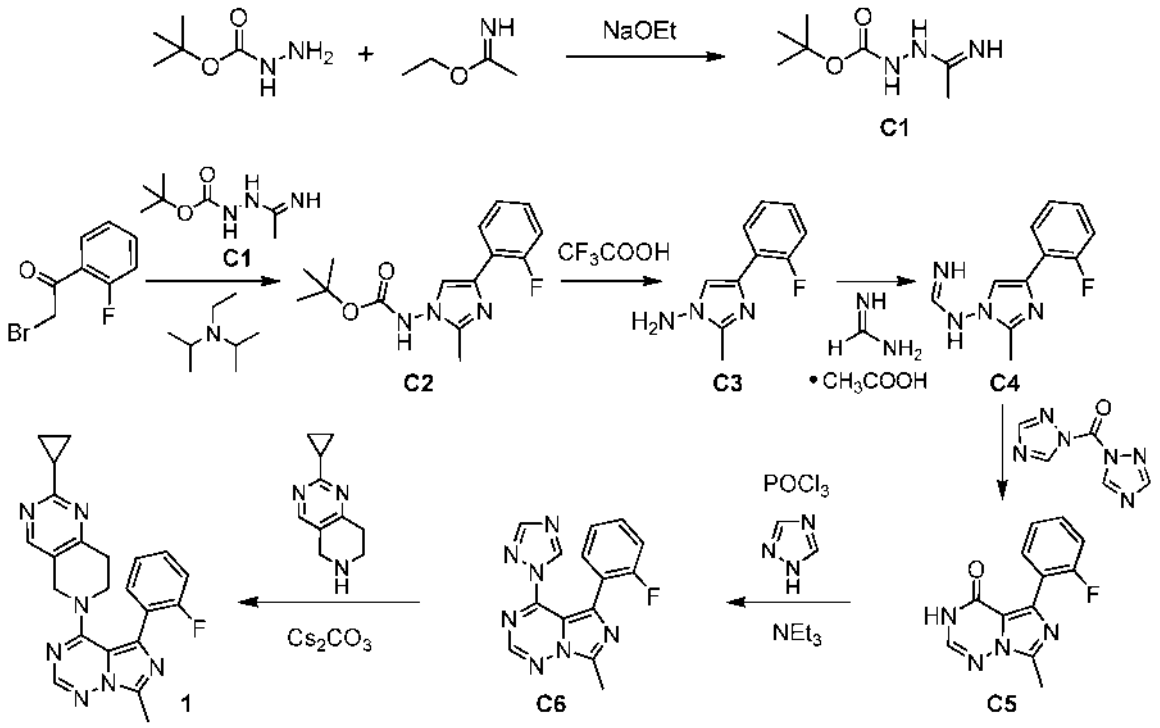
Por lo general, los experimentos se realizan en atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular, en aquellos casos en los que se emplearon intermediarios o reactivos sensibles al oxígeno o a la humedad. En general, se usaron reactivos y disolventes comerciales sin purificación adicional. Se usaron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

Las reacciones llevadas a cabo a través de intermediarios detectables, se siguieron generalmente por CLEM, y se dejaron avanzar hasta la conversión completa antes de la posterior adición de reactivos. Para los procedimientos que hacen referencia a síntesis en otros Ejemplos o Procedimientos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones estaban eguidas de cromatografía de capa delgada o espectrometría de masa y se sometieron a tratamiento cuando correspondió. Las purificaciones pueden variar según los experimentos: por lo general, los disolventes y las relaciones de disolventes que se usan para los eluyentes/gradientes se eligen para obtener Rf o tiempos de retención adecuados.

Ejemplos

Ejemplo 1

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



Etapa 1. *Síntesis de 2-etanimidoilhidrazinacarboxilato de terc-butilo (C1).*

Se disolvió hidróxido sódico (16,0 g, 400 mmol) en etanol absoluto (1 l) a 60 ºC. La solución se enfrió a 0 ºC y se trató en porciones con clorhidrato de etanimidoato de etilo (50 g, 400 mmol); después de 10 minutos, se añadió hidrazinacarboxilato de terc-butilo (52,9 g, 400 mmol) en una única porción. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 2,5 horas, después se enfrió a 20 ºC y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se trató con *terc*-butil metil éter (500 ml) y etanol (20 ml). Después de la siembra, la mezcla se dejó en agitación durante 18 horas, tras lo cual el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con terc-butil metil éter enfriado con hielo (500 ml). El sólido se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano: metanol (9:1 de mezcla, 300 ml), y la solución se concentró a sequedad. El residuo se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo muy pálido. Rendimiento; 50,2 g, 290 mmol, 72 %. CLEM *m/z* 174,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 1,88 (s,

3H), 1,47 (s, 9H).

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

El compuesto **C1** (11,4 g, 65,8 mmol), 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (13,0 g, 59,9 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23,0 ml, 132 mmol) se combinaron en una mezcla de acetonitrilo (100 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (300 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío; el residuo se mezcló con acetato de etilo, después se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en forma de una espuma de color pardo pálido. Rendimiento: 18,1 g, se asumió cuantitativo. CLEM *m/z* 292,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), se presume que es una mezcla de rotámeros: δ 8,15 (s muy a, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,30 y 7,31 (2 s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s a, 9H).

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

El compuesto C2 (17,4 g, 59,7 mmol) en diclorometano (120 ml) se trató con ácido trifluoroacético (23,0 ml, 299 mmol) y se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió exceso de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 9,95 g, 52,0 mmol, 87 %. CLEM m/z 192,3 $[M+H]^+$.

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

El compuesto C3 (9,95 g, 52,0 mmol) y acetato de formamidina (previamente destilada azeotrópicamente con tolueno, 13,5 g, 130 mmol) se combinaron en 2-butanol (160 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla de heptano y acetato de etilo; la filtración proporcionó el producto en forma de un polvo de color pardo pálido. Rendimiento: 8,20 g, 37,6 mmol, 72%. CLEM m/z 219,3 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, DMSO-d6), se presumió que era una mezcla de rotámeros y/o tautómeros; picos característicos: δ 7,99-8,07 (m, 1,6H), 7,51 y 7,52 (2 s [relación 1:1], 0,6H), 7,30 (dd, *J* = 9,8, 9,8 Hz, 0,4H), 7,16-7,21 (m, 3,4H), 2,26 y 2,18 (2 s [relación 1,6:1], 3H).

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

El compuesto C4 (8,16 g, 37,4 mmol) en tetrahidrofurano (187 ml) se calentó a 55 ºC, se trató con 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (7,36 g, 44,8 mmol) y se agitó a 55 °C durante 5 horas. Después, la reacción se enfrió y se agitó durante 3 días más a temperatura ambiente. La retirada del disolvente al vacío dio un sólido, que se agitó con agua (200 ml) durante 1 hora y se filtró para proporcionar un polvo de color pardo pálido. Esto se agitó en heptano (~35 ml) y acetato de etilo (~35 ml) durante 24 horas y se filtró, proporcionando el producto en forma de un polvo blanquecino (5,08 g). El filtrado acuoso se extrajo una vez con acetato de etilo; esta fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en heptano/acetato de etilo para proporcionar un producto adicional en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento total: 5,33 g, 21,8 mmol, 58%. CLEM m/z 245,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, CD3OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,62 (ddd, *J* = 7,6, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dd a, *J* = 10, 8,5 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

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

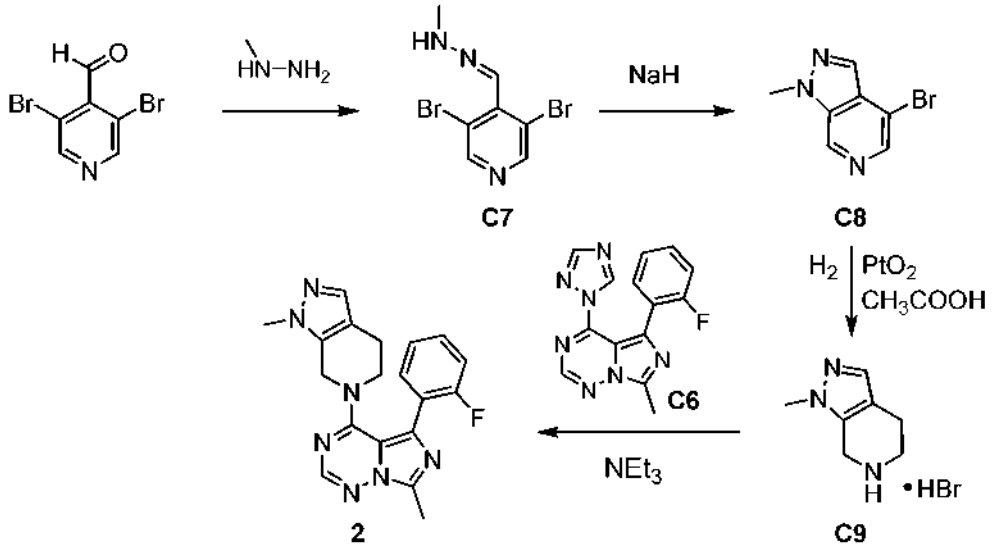
Se enfrió 1 H-1,2,4-Triazol (15,1 g, 219 mmol) en acetonitrilo (220 ml) a 0 °C y se trató lentamente con oxicloruro de fósforo (5,99 ml, 65,4 mmol). Después de 10 minutos, se añadió lentamente trietilamina (36,5 ml, 262 mmol); la reacción se agitó durante 10 minutos más a 0 °C, después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió C5 (5,33 g, 21,8 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se diluyó con acetato de etilo (~250 ml) y se vertió en una solución acuosa de fosfato potásico en agitación enfriada con hielo (25 %, 250 ml). Después de agitar durante 10 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (se empleó un lecho pequeño de gel de sílice; eluyente: 2:1 de heptano/acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo brillante. Rendimiento: 6,50 g, 21,8 mmol, 100%. CLEM m/z 296,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 7,6, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd, *J* = 10,2, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H).

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

Una mezcla de C6 (6,40 g, 21,7 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (3,84 g, 21,9 mmol) y carbonato de cesio (7,06 g, 21,7 mmol) se agitó en N,N-dimetilformamida (45 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se agitó con agua (45 ml) durante 18 horas. La filtración proporcionó el producto en forma de un polvo blanquecino. Rendimiento: 6,68 g, 16,6 mmol, 76%. Este material se combinó con el producto de dos realizaciones similares (peso total: 20,37 g) y se trituró con una mezcla de heptano (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. La filtración proporcionó el producto en forma de un polvo blanquecino (19,6 g). CLEM m/z 402,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 7,6, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,27 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,07 (ddd a, *J* = 9, 9, 1 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 4H).

Ejemplo 2

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



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

Se añadió metilhidrazina (1,06 ml, 19,3 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridin-4-carbaldehído (3,4 g, 13 mmol) en 2-propanol (20 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 3,20 g, 10,9 mmol, 84%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 2H), 7,24-7,26 (m, 1 H), 2,89-2,91 (m, 3H).

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

Se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 0,524 g, 13,1 mmol) a una solución de **C7** (3,20 g, 10,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 90 horas. Se añadió más cantidad de hidruro sódico (1 equivalente), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 100 % en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,51 g, 7,12 mmol, 65%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 4,19 (s, 3H).

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

Se añadió ácido acético (5 ml) a una solución de **C8** (226 mg, 1,07 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla se hidrogenó (30 psi (206,84 kPa) de hidrógeno) sobre óxido de platino (IV) monohidrato (78,4 mg, 0,320 mmol) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de una goma. Los estudios del efecto nuclear Overhauser (NOE) soportaron la regioquímica indicada del grupo metilo. Por ^{1}H RMN, este material contenía ácido acético residual. Rendimiento corregido: 146 mg, 0,67 mmol, 63%. CLEM m/z 138,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31-3,39 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H).

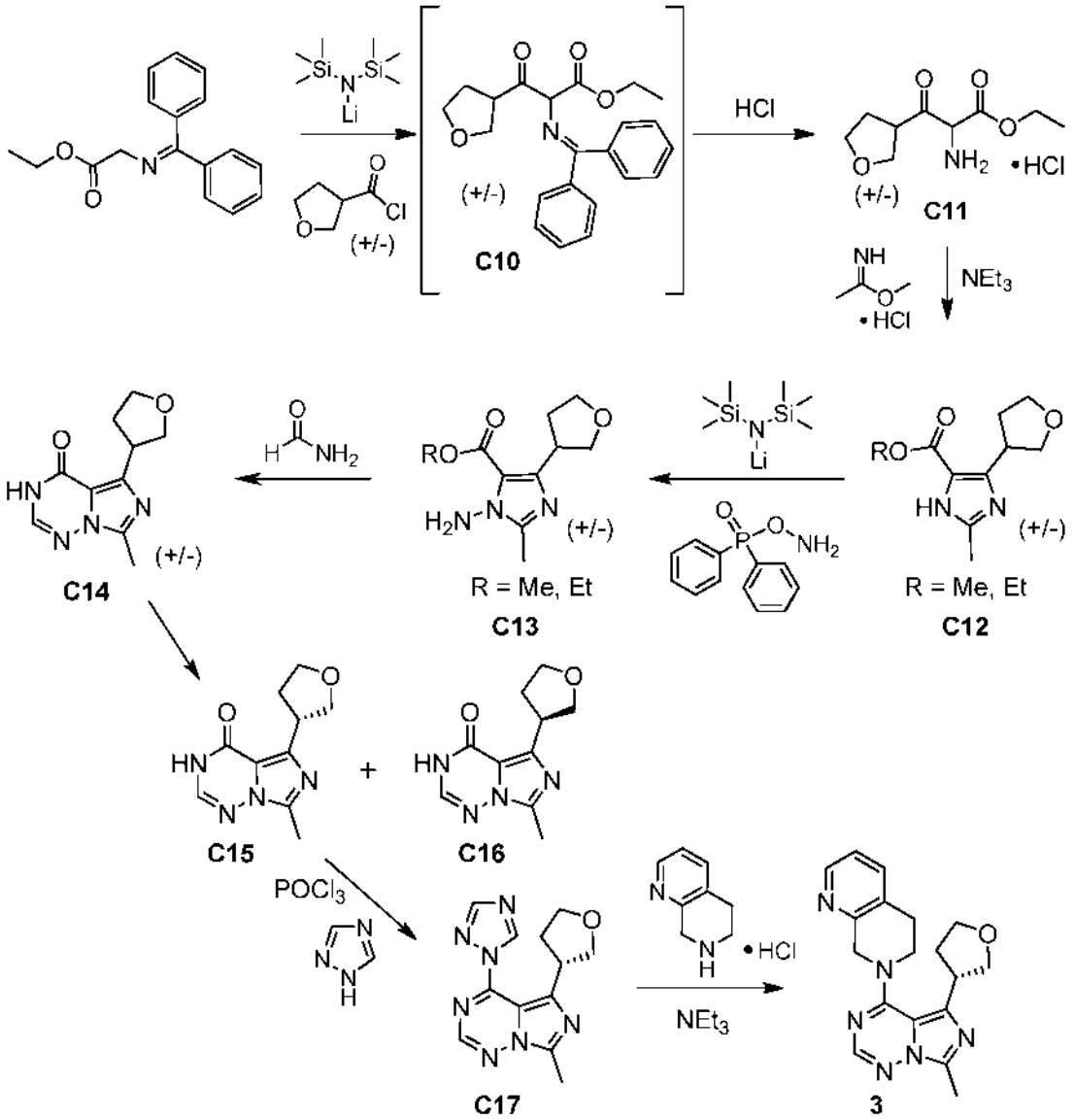
*Etapa 4. Síntesis de 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(*1*-metil-*1*,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo*[*3,4-c*]*piridin-6-il)imidazo*[*5,*1*-*

f][1,*2,4*]*triazina (**2**).*

Se añadieron trietilamina (0,510 ml, 3,66 mmol) y **C9** (0,333 g, 1,58 mmol) a una solución de C6 (0,360 g, 1,22 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se realizó en primer lugar por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 100% en heptano), después por HPLC de fase inversa (Columna: Phenomenex Gemini C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua; Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en metanol; Gradiente: 5% al 100% de B). El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 202 mg, 0,556 mmol, 46%. CLEM *m/z* 364,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dddd, *J* = 8,3, 7,5, 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd a, *J* = 10,0, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35-2,41 (m, 2H).

Ejemplo 3

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



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

Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 288 ml, 0,288 mol) a una solución de (2E)-[(difenilmetil)imino]etanoato de etilo (70 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (1 l) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y la suspensión resultante se transfirió mediante una cánula en una solución de cloruro de tetrahidrofurano-3-carbonilo (35,7 g, 0,26 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, momento en el que se añadió ácido clorhídrico acuoso (2

M, 260 ml). Después de agita la mezcla de reacción durante 15 minutos, el tetrahidrofurano se retiró al vacío, y el residuo acuoso se lavó con acetato de etilo (4 x 200 ml). La fase acuosa se liofilizó, proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 40 g, 0,20 mol, 77%.

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

A una solución de etanimidoato de metilo, sal clorhidrato (216 g, 1,97 mol) en metanol (1,5 l) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (289 ml, 2,07 mol). Una suspensión de **C11** (200 g, 0,84 mol) en metanol (2 l) se añadió en porciones, a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo claro, que se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 500 ml); estos extractos se combinaron con los lavados de acetato de etilo y se concentraron al vacío. Cromatografía de gel de sílice (Eluyente: 1:2 de acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un líquido de color amarillo claro. Mediante el análisis por ^{1}H RMN, este material era una mezcla de los ésteres etílicos y metílicos. Rendimiento: 48 g, ~0,22 mol, ~26 %. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (c, *J* = 7,0 Hz, <2H), 3,97-4,20 (m, 3H), 3,87 (s, <3H), 3,78-3,97 (m, 2H), 2,43 y 2,43 (2 s, 3H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, <3H).

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

A una solución agitada a -20 °C de **C12** (de la etapa anterior, 48 g, ~0,22 mol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en tetrahidrofurano, 257 ml, 0,257 mol). Después de 15 minutos, una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (preparado como se describe por E. W. Colvin y col., Tetrahedron Letters 1982, 23, 3835-3836; 60 g, 0,26 mol; *Precaución: el óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que ha mostrado la capacidad de descomponerse explosivamente en condiciones ambientales. Su uso debe supervisarse cuidadosamente)* se añadió en porciones en *N,N*-dimetilformamida (500 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantuvo por debajo de 0 °C. Se añadió agua (1,5 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 x 500 ml). Los extractos combinados se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido de color amarillo claro. Mediante el análisis por ^{1}H RMN, este material era una mezcla de los ésteres etílicos y metílicos. Rendimiento: 40 g, ~0,17 mol, -80%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,21-5,28 (m a, 2H), 4,31-4,39 (m, <2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,88 (s, <3H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, <3H).

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

Una solución de **C13** (77 g, ~0,33 mol) en formamida (600 ml) se calentó a 170-180 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de formamida se retiró a presión reducida a 110-120 °C. El residuo se enfrió a temperatura ambiente y se recristalizó en metanol para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 18,62 g, 84,55 mmol, ~26 %. CLEM *m/z* 221,0 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1 H), 3,99 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 3,84-3,94 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3H), 2,14-2,22 (m, 2H).

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

El **C14** racémico (13,5 g, 61,3 mmol) se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; eluyente: 88:12 de dióxido de carbono/metanol que contenía isopropilamina al 0,2 %). El segundo enantiómero de elución era el compuesto **C15**, obtenido en forma de un sólido; la estereoquímica absoluta indicada se asignó sobre la base de una estructura de cristales de rayos X obtenida en el compuesto 3 (véase a continuación*).* Rendimiento: 6,5 g, 29,5 mmol, 48%. Tiempo de retención 10,48 minutos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm; eluyente: 88:12 de dióxido de carbono/metanol que contenía isopropilamina al 0,2 %; Caudal: 2,5 ml/minuto).

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

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

Una solución de **C15** (5,00 g, 22,7 mmol) en piridina (70 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (6,24 ml, 68,1 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 1*H*-1,2,4-triazol (7,84 g, 114 mmol); la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la eliminación de los volátiles a presión reducida, el residuo se mezcló con diclorometano, se agitó vigorosamente, y se filtró a través de una capa fina de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío, se mezcló con diclorometano, y se filtró una vez más. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 10% en acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 4,86 g, 17,9 mmol, 79%. CLEM *m/z* 272,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 4,58-4,66 (m, 1H), 4,20 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,95-4,02 (m,

1H), 3,92 (dd, *J* = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1 H).

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

Una solución de **C17** (150 mg, 0,553 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina, sal diclorhidrato (126 mg, 0,608 mmol), y trietilamina (0,308 ml, 2,21 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de diclorometano y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 5% al 10% en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 181 mg, 0,538 mmol, 97%. CLEM *m/z* 337,3 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,45 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,48-7,52 (m, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 7,7, 4,8 Hz, 1 H), 4,95 (s a, 2H), 4,21 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 3H), 3,72-3,81 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 3,02-3,11 (m, 1 H), 2,65 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H).

La recristalización de **3** en acetato de etilo/diclorometano proporcionó un cristal para el análisis estructural de rayos X, que estableció la estereoquímica absoluta.

Análisis de rayos X de cristal único

La recolección de datos se realizó en un difractómetro Bruker APEX a temperatura ambiente. La recolección de datos consistió en 3 escaneos omega en un ángulo bajo y tres en ángulo alto, cada uno con etapa 0,5. Además, se recogieron 2 phi exploraciones para mejorar la calidad de la corrección de absorción.

La estructura se resolvió por procedimientos directos usando el paquete de software SHELX en el grupo espacial P2(1). La estructura se refinó posteriormente por el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa. Se encontraron todos los átomos diferentes de hidrógeno y se refinaron usando parámetros de desplazamiento anisotrópico.

Todos los átomos de hidrógeno se pusieron en posiciones calculadas y se permitió la unión en sus átomos portadores. El refinamiento final incluía parámetros de desplazamiento isotrópico para todos los átomos de hidrógeno.

El análisis de la estructura absoluta usando procedimientos de probabilidad (Hooft 2008) se realizó usando PLATON (Spek 2010). Los resultados indican que la estructura absoluta se ha asignado correctamente. El procedimiento calcula que la probabilidad de que la estructura sea correcta es del 100,0 %. El parámetro Hooft se indica como 0,04 con un esd de 0,13 dentro del intervalo para la configuración absoluta con la suposición de una muestra enantiopura.

El índice R final era del 3,8 %. Una Fourier de diferencia final A no reveló densidad de electrones ausente o mal ubicada.

La recopilación de datos de cristal pertinentes y el refinamiento se resumen en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas, longitudes de enlace, ángulos de enlace, y ángulos de torsión y parámetros de desplazamiento se enumeran en las Tablas 2 - 5.

Software y referencias

SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997.
PLATON, A. L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.
MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler y J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453-457.
R. W. Hooft y col., J. Appl. Cryst. 2008, 41,96-103.
H. D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.

Tabla 1. Datos de cristal y refinamiento de estructura para 3.

Fórmula empírica	$C_{18}H_{20}N_6O$
Peso de la fórmula	336,40
Temperatura	296(2) K
Longitud de onda	1,54178 A
Sistema de cristal	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)

(continuación)

Dimensiones de celda unitaria	a = 13,2475(12) A α = 90°
	b = 9,0155(9) A β = 101,312(4)°
	c = 14,0721(13) A γ = 90°
Volumen	1648,0(3) $Å^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1,356 mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,722 mm^{-1}
F(000)	712
Tamaño de cristal	0,17 x 0,22 x 0,43 mm^3
Intervalo theta para la recogida de datos	3,20 a 67,42°
Intervalos de índice	-14<=h<=15, -10<=k<=10, -15<=l<=16
Reflexiones recogidas	10353
Reflexiones independientes	4962 [R(int) = 0,0220]
Completud con respecto a theta = 67,42°	96,3 %
Corrección de absorción	Empírica
Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	4962/1/464
Bondad de ajuste en F^2	1,033
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0351, wR2 = 0,0948
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0372, wR2 = 0,0971
Parámetro de estructura absoluta	0,0(3)
Coeficiente de extinción	0,0009(2)
Mayor diferencia entre pico y orificio	0,176 y -0,162 $e.Å^{-3}$

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

	x	y	z	U(eq.)
C(1)	5261(2)	353(2)	3667(1)	41(1)
C(2)	5729(2)	-451(3)	4472(2)	49(1)
C(3)	6618(2)	-1231(3)	4444(2)	55(1)
C(4)	7015(2)	-1188(3)	3622(2)	54(1)
C(5)	5717(1)	307(2)	2860(1)	37(1)
C(6)	5262(2)	1085(3)	1924(1)	42(1)
C(7)	4112(2)	2338(3)	2808(2)	51(1)
C(8)	4296(2)	1258(3)	3656(2)	52(1)
C(9)	3387(2)	871(2)	1385(1)	40(1)

(continuación)

	x	y	z	U(eq.)
C(10)	1740(2)	8(3)	1279(2)	60(1)
C(11)	3412(1)	164(2)	472(1)	38(1)
C(12)	4005(2)	42(2)	-240(1)	37(1)
C(13)	2665(2)	-1378(3)	-703(2)	45(1)
C(14)	1912(2)	-2431(3)	-1250(2)	63(1)
C(15)	4971(2)	822(2)	-377(1)	39(1)
C(16)	5921(2)	-174(3)	-267(2)	51(1)
C(17)	6014(2)	1327(3)	-1550(2)	64(1)
C(18)	4921(2)	1427(3)	-1408(2)	57(1)
C(19)	-52(2)	6472(2)	1442(1)	41(1)
C(20)	-567(2)	7245(3)	633(2)	52(1)
C(21)	-1525(2)	7826(3)	635(2)	56(1)
C(22)	-1953(2)	7629(3)	1445(2)	53(1)
C(23)	-539(1)	6366(2)	2225(1)	37(1)
C(24)	-42(2)	5641(2)	3168(1)	42(1)
C(25)	1232(2)	4664(3)	2299(2)	49(1)
C(26)	986(2)	5771(3)	1477(2)	55(1)
C(27)	1803(1)	6096(2)	3768(1)	39(1)
C(28)	3399(2)	7187(3)	3958(2)	59(1)
C(29)	1699(1)	6735(2)	4685(1)	36(1)
C(30)	1075(1)	6725(2)	5373(1)	36(1)
C(31)	2301(2)	8307(2)	5895(1)	41(1)
C(32)	2979(2)	9417(3)	6486(2)	55(1)
C(33)	179(2)	5781(2)	5496(1)	38(1)
C(34)	306(2)	5080(3)	6506(2)	56(1)
C(35)	-1325(2)	5949(4)	6207(2)	70(1)
C(36)	-845(2)	6623(3)	5436(2)	51(1)
N(1)	6587(1)	-439(2)	2825(1)	47(1)
N(2)	4210(1)	1592(2)	1906(1)	43(1)
N(3)	2530(1)	846(3)	1743(1)	54(1)
N(4)	1681(1)	-853(2)	525(1)	54(1)
N(5)	2551(1)	-734(2)	132(1)	42(1)
N(6)	3541(1)	-927(2)	-937(1)	44(1)
N(7)	-1473(1)	6920(2)	2235(1)	46(1)

(continuación)

	x	y	z	U(eq.)
N(8)	1045(1)	5317(2)	3205(1)	41(1)
N(9)	2681(1)	6254(3)	3460(1)	53(1)
N(10)	3371(1)	8000(2)	4710(1)	52(1)
N(11)	2491(1)	7740(2)	5068(1)	41(1)
N(12)	1454(1)	7716(2)	6095(1)	41(1)
O(1)	6584(1)	486(3)	-798(2)	86(1)
O(2A)	-724(3)	4702(4)	6600(2)	69(1)
O(2B)	-388(4)	5834(8)	7009(3)	72(2)

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

C(1)-C(2)	1,384(3)
C(1)-C(5)	1,388(3)
C(1)-C(8)	1,515(3)
C(2)-C(3)	1,379(3)
C(3)-C(4)	1,361(3)
C(4)-N(1)	1,337(3)
C(5)-N(1)	1,343(3)
C(5)-C(6)	1,510(3)
C(6)-N(2)	1,462(3)
C(7)-N(2)	1,464(3)
C(7)-C(8)	1,522(3)
C(9)-N(3)	1,330(3)
C(9)-N(2)	1,354(3)
C(9)-C(11)	1,441(3)
C(10)-N(4)	1,304(3)
C(10)-N(3)	1,350(3)
C(11)-C(12)	1,393(3)
C(11)-N(5)	1,404(3)
C(12)-N(6)	1,366(3)
C(12)-C(15)	1,505(3)
C(13)-N(6)	1,331(3)
C(13)-N(5)	1,346(3)
C(13)-C(14)	1,478(3)
C(15)-C(16)	1,529(3)
C(15)-C(18)	1,539(3)

(continuación)

C(16)-O(1)	1,393(3)
C(17)-O(1)	1,396(3)
C(17)-C(18)	1,503(3)
C(19)-C(23)	1,386(3)
C(19)-C(20)	1,394(3)
C(19)-C(26)	1,505(3)
C(20)-C(21)	1,373(3)
C(21)-C(22)	1,381(3)
C(22)-N(7)	1,331(3)
C(23)-N(7)	1,336(3)
C(23)-C(24)	1,509(3)
C(24)-N(8)	1,460(2)
C(25)-N(8)	1,468(3)
C(25)-C(26)	1,514(3)
C(27)-N(9)	1,327(2)
C(27)-N(8)	1,348(3)
C(27)-C(29)	1,444(3)
C(28)-N(10)	1,294(3)
C(28)-N(9)	1,357(3)
C(29)-C(30)	1,391(3)
C(29)-N(11)	1,410(2)
C(30)-N(12)	1,372(2)
C(30)-C(33)	1,498(3)
C(31)-N(12)	1,322(3)
C(31)-N(11)	1,339(3)
C(31)-C(32)	1,486(3)
C(33)-C(34)	1,534(3)
C(33)-C(36)	1,543(3)
C(34)-O(2B)	1,437(5)
C(34)-O(2A)	1,438(4)
C(35)-O(2A)	1,424(5)
C(35)-C(36)	1,491(3)
C(35)-O(2B)	1,508(5)
N(4)-N(5)	1,377(2)
N(10)-N(11)	1,378(2)

(continuación)

C(2)-C(1)-C(5)	117,20(19)
C(2)-C(1)-C(8)	122,17(19)
C(5)-C(1)-C(8)	120,63(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119,4(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119,0(2)
N(1)-C(4)-C(3)	123,8(2)
N(1)-C(5)-C(1)	123,98(18)
N(1)-C(5)-C(6)	113,55(17)
C(1)-C(5)-C(6)	122,46(17)
N(2)-C(6)-C(5)	112,12(16)
N(2)-C(7)-C(8)	110,98(18)
C(1)-C(8)-C(7)	110,95(18)
N(3)-C(9)-N(2)	117,37(19)
N(3)-C(9)-C(11)	120,04(19)
N(2)-C(9)-C(11)	122,59(18)
N(4)-C(10)-N(3)	130,0(2)
C(12)-C(11)-N(5)	104,17(17)
C(12)-C(11)-C(9)	142,27(19)
N(5)-C(11)-C(9)	113,56(17)
N(6)-C(12)-C(11)	109,21(17)
N(6)-C(12)-C(15)	118,72(17)
C(11)-C(12)-C(15)	131,96(18)
N(6)-C(13)-N(5)	109,69(18)
N(6)-C(13)-C(14)	126,8(2)
N(5)-C(13)-C(14)	123,5(2)
C(12)-C(15)-C(16)	114,60(18)
C(12)-C(15)-C(18)	113,99(16)
C(16)-C(15)-C(18)	100,71(17)
O(1)-C(16)-C(15)	106,7(2)
O(1)-C(17)-C(18)	108,87(19)
C(17)-C(18)-C(15)	103,91(19)
C(23)-C(19)-C(20)	116,99(19)
C(23)-C(19)-C(26)	120,70(18)
C(20)-C(19)-C(26)	122,31(19)
C(21)-C(20)-C(19)	119,6(2)

(continuación)

C(20)-C(21)-C(22)	118,8(2)
N(7)-C(22)-C(21)	123,0(2)
N(7)-C(23)-C(19)	123,97(18)
N(7)-C(23)-C(24)	113,55(17)
C(19)-C(23)-C(24)	122,47(18)
N(8)-C(24)-C(23)	112,09(16)
N(8)-C(25)-C(26)	110,56(18)
C(19)-C(26)-C(25)	111,09(18)
N(9)-C(27)-N(8)	117,60(18)
N(9)-C(27)-C(29)	119,50(18)
N(8)-C(27)-C(29)	122,90(18)
N(10)-C(28)-N(9)	130,1(2)
C(30)-C(29)-N(11)	103,72(16)
C(30)-C(29)-C(27)	142,48(19)
N(11)-C(29)-C(27)	113,80(17)
N(12)-C(30)-C(29)	109,31(17)
N(12)-C(30)-C(33)	117,86(17)
C(29)-C(30)-C(33)	132,57(18)
N(12)-C(31)-N(11)	110,11(18)
N(12)-C(31)-C(32)	126,65(19)
N(11)-C(31)-C(32)	123,2(2)
C(30)-C(33)-C(34)	113,28(16)
C(30)-C(33)-C(36)	114,98(17)
C(34)-C(33)-C(36)	100,93(17)
O(2B)-C(34)-O(2A)	49,9(3)
O(2B)-C(34)-C(33)	107,3(3)
O(2A)-C(34)-C(33)	104,4(2)
O(2A)-C(35)-C(36)	108,6(2)
O(2A)-C(35)-O(2B)	48,7(3)
C(36)-C(35)-O(2B)	99,7(2)
C(35)-C(36)-C(33)	104,7(2)
C(4)-N(1)-C(5)	116,62(19)
C(9)-N(2)-C(6)	121,49(17)
C(9)-N(2)-C(7)	119,42(18)
C(6)-N(2)-C(7)	112,00(16)

(continuación)

C(9)-N(3)-C(10)	117,75(19)
C(10)-N(4)-N(5)	111,04(19)
C(13)-N(5)-N(4)	124,30(18)
C(13)-N(5)-C(11)	108,87(17)
N(4)-N(5)-C(11)	126,60(18)
C(13)-N(6)-C(12)	107,99(17)
C(22)-N(7)-C(23)	117,62(18)
C(27)-N(8)-C(24)	122,15(17)
C(27)-N(8)-C(25)	119,13(18)
C(24)-N(8)-C(25)	112,45(15)
C(27)-N(9)-C(28)	117,94(19)
C(28)-N(10)-N(11)	111,33(18)
C(31)-N(11)-N(10)	124,67(17)
C(31)-N(11)-C(29)	108,94(17)
N(10)-N(11)-C(29)	126,11(17)
C(31)-N(12)-C(30)	107,85(17)
C(16)-O(1)-C(17)	109,56(19)
C(35)-O(2A)-C(34)	104,2(2)
C(34)-O(2B)-C(35)	100,1(3)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes

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

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	39(1)	47(1)	41(1)	-6(1)	12(1)	-2(1)
C(2)	48(1)	60(1)	42(1)	4(1)	14(1)	-4(1)
C(3)	46(1)	63(2)	55(1)	16(1)	7(1)	2(1)
C(4)	42(1)	59(1)	61(1)	4(1)	9(1)	10(1)
C(5)	36(1)	39(1)	37(1)	-5(1)	11(1)	-4(1)
C(6)	40(1)	49(1)	39(1)	1(1)	13(1)	-1(1)
C(7)	53(1)	48(1)	54(1)	-11(1)	14(1)	10(1)
C(8)	53(1)	63(1)	44(1)	-7(1)	19(1)	10(1)
C(9)	41(1)	43(1)	40(1)	5(1)	14(1)	6(1)
C(10)	43(1)	82(2)	61(1)	-1(1)	26(1)	-5(1)
C(11)	34(1)	41(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(12)	37(1)	39(1)	36(1)	5(1)	9(1)	4(1)

(continuación)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(13)	46(1)	47(1)	42(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(14)	57(2)	72(2)	60(1)	-6(1)	6(1)	-15(1)
C(15)	41(1)	41(1)	36(1)	2(1)	12(1)	-1(1)
C(16)	43(1)	53(1)	62(1)	2(1)	21(1)	2(1)
C(17)	78(2)	65(2)	60(1)	-2(1)	38(1)	-15(1)
C(18)	59(1)	73(2)	41(1)	12(1)	14(1)	-9(1)
C(19)	41(1)	44(1)	39(1)	-4(1)	11(1)	-2(1)
C(20)	52(1)	66(2)	39(1)	6(1)	13(1)	-1(1)
C(21)	50(1)	69(2)	47(1)	10(1)	5(1)	3(1)
C(22)	40(1)	66(1)	53(1)	3(1)	8(1)	8(1)
C(23)	36(1)	37(1)	37(1)	-5(1)	9(1)	-3(1)
C(24)	39(1)	48(1)	41(1)	2(1)	12(1)	-2(1)
C(25)	50(1)	50(1)	49(1)	-9(1)	11(1)	14(1)
C(26)	54(1)	73(2)	41(1)	-4(1)	20(1)	13(1)
C(27)	37(1)	43(1)	38(1)	3(1)	11(1)	5(1)
C(28)	41(1)	81(2)	60(1)	-4(1)	24(1)	-7(1)
C(29)	35(1)	38(1)	37(1)	3(1)	9(1)	2(1)
C(30)	36(1)	36(1)	36(1)	4(1)	9(1)	6(1)
C(31)	39(1)	45(1)	39(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(32)	50(1)	60(2)	53(1)	-9(1)	7(1)	-9(1)
C(33)	41(1)	39(1)	38(1)	1(1)	14(1)	0(1)
C(34)	60(1)	61(2)	50(1)	15(1)	20(1)	1(1)
C(35)	60(2)	82(2)	77(2)	-1(2)	38(1)	3(1)
C(36)	41(1)	52(1)	62(1)	6(1)	17(1)	-1(1)
N(1)	39(1)	56(1)	47(1)	-2(1)	12(1)	5(1)
N(2)	43(1)	43(1)	43(1)	-1(1)	12(1)	5(1)
N(3)	44(1)	70(1)	53(1)	-6(1)	21(1)	-1(1)
N(4)	42(1)	70(1)	55(1)	2(1)	20(1)	-9(1)
N(5)	35(1)	49(1)	44(1)	5(1)	11(1)	-2(1)
N(6)	41(1)	49(1)	41(1)	0(1)	10(1)	-1(1)
N(7)	34(1)	61(1)	44(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
N(8)	41(1)	42(1)	39(1)	-2(1)	10(1)	5(1)
N(9)	42(1)	74(1)	47(1)	-7(1)	20(1)	-7(1)
N(10)	40(1)	69(1)	51(1)	-1(1)	17(1)	-10(1)

(continuación)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(11)	37(1)	46(1)	41(1)	2(1)	10(1)	-2(1)
N(12)	40(1)	44(1)	39(1)	-3(1)	10(1)	3(1)
O(1)	53(1)	127(2)	88(1)	28(1)	38(1)	11(1)
O(2A)	77(2)	70(2)	67(2)	16(2)	36(2)	-12(2)
O(2B)	62(3)	115(5)	44(2)	9(3)	24(2)	3(3)

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

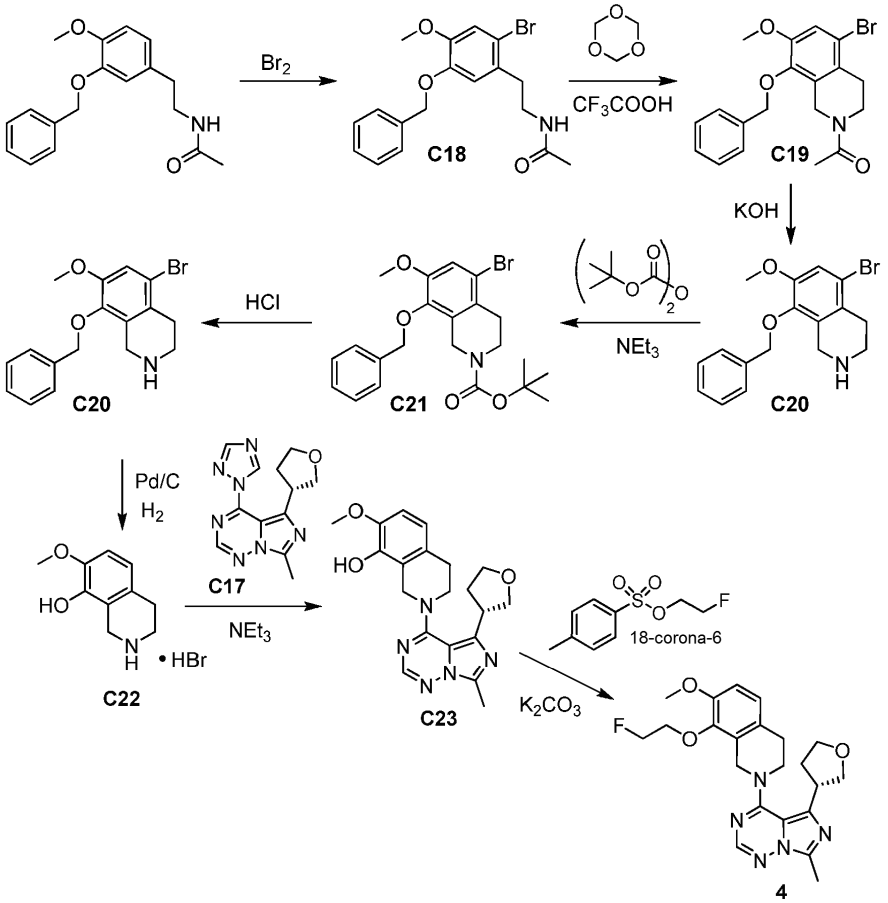
	x	y	z	U(equiv.)
H(2)	5447	-464	5027	59
H(3)	6942	-1778	4978	66
H(4)	7619	-1710	3615	65
H(6A)	5688	1931	1840	50
H(6B)	5262	412	1386	50
H(7A)	3428	2761	2738	61
H(7B)	4608	3141	2936	61
H(8A)	4362	1806	4258	63
H(8B)	3709	598	3606	63
H(10)	1146	51	1538	72
H(14A)	2089	-2632	-1867	95
H(14B)	1235	-2006	-1347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

(continuación)

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

Ejemplo 4

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



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

Una solución de bromo (16 ml, 0,31 mol) en cloroformo (100 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-{2-[3-(benciloxi)-4-metoxifenil]etil}acetamida (véase M. P. Leese y col., ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 5-9) (80 g, 0,27 mol) en cloroformo (1 l) a 10-15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 12 °C durante 10 minutos, después se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico fría (2 x 500 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml), se secó, y se concentró al vacío. La cristalización del residuo en acetato de etilo proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 90 g, 0,24 mol, 88%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,46 (m, 2H), 7,37 (dd a, *J* = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1 H), 5,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,44-3,52 (m, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H).

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

Esta reacción se realizó 32 veces. Una mezcla de **C18** (2,0 g, 5,3 mmol) y 1,3,5-trioxana (2,38 g, 26,4 mmol) en cloroformo (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico enfriada (500 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (400 ml), se secaron, y se concentraron al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20% al 33% en éter de petróleo) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. A partir del análisis de RMN ^{1}H, se asumió que este compuesto existía como una mezcla de dos rotámeros. Rendimiento de los lotes combinados: 28 g, 72 mmol, 42%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,42 y 7,44-7,49 (m, 5H), 7,07 y 7,11 (2 s, 1 H total), 5,04 y 5,08 (2 s, 2H total), 4,30 y 4,66 (2 s, 2H total), 3,88 y 3,92 (2 s, 3H total), 3,57-3,63 y 3,67-3,73 (2 m, 2H total), 2,69-2,75 y 2,79-2,84 (2 m, 2H total), 1,95 y 2,17 (2 s, 3H total).

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

A una solución de **C19** (23 g, 59 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (4 M, 90 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 100-110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para retirar el etanol, y el residuo acuoso se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 17,3 g, 49,7 mmol, 84%. La purificación adicional se realizó a través de la introducción de un grupo *terc*-butoxicarbonilo para facilitar la cromatografía (véanse las dos etapas siguientes).

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

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

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

A una solución de **C21** (de la etapa anterior, 25 g, ≤43 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió una solución de hidrógeno cloruro en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se ajustó a pH 8-9 con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 10,3 g, 29,6 mmol, 69 % en 2 etapas. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,46 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02-3,09 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 2H).

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

A una solución de **C20** (9,3 g, 27 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (2 g), y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi (344,74 kPa) durante 24 horas a 40 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 7,0 g, 27 mmol, 100%. CLEM m/z 180,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H).

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

Una solución de **C17** (2,00 g, 7,37 mmol), **C22** (1,75 g, 8,12 mmol) y trietilamina (3,08 ml, 22,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se calentó a 40 °C durante 18 horas, después se diluyó con más cantidad de diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La trituración con etanol frío proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,44 g, 6,40 mmol, 87 %. CLEM *m/z* 382,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1 H), 6,72 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,3 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 34,2 Hz, 2H), 5,79 (s, 1 H), 4,90 (cuadruplete

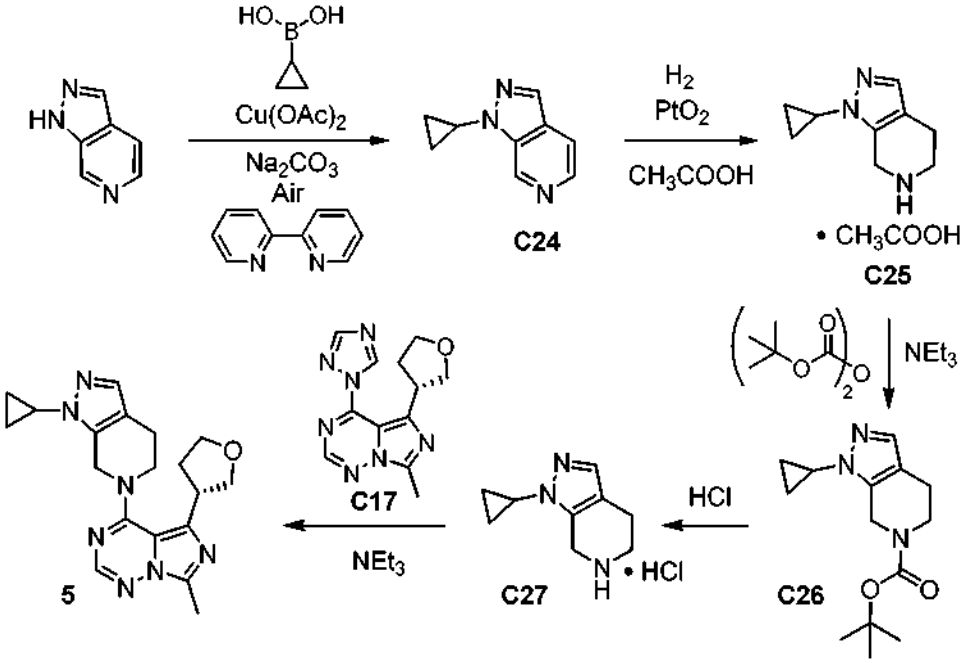
AB, J_{AB} = 16,5 Hz, Δv_{AB} = 11,3 Hz, 2H), 4,32 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1 H), 4,19 (ddd, *J* = 8,4, 8,4, 5,1 Hz, 1 H), 3,94-4,05 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,77-3,86 (m, 1 H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,37-2,55 (m, 2H).

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

Se añadieron 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (126 mg, 0,577 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (18-corona-6, 97 %, 28,6 mg, 0,105 mmol) a una mezcla de C23 (200 mg, 0,524 mmol) y carbonato potásico (99 %, 146 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas, y después a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 5 % en acetato de etilo) proporcionó el producto. Éste se combinó con el material de una realización de reacción idéntica de dos veces la escala (400 mg de C23); la trituración de etanol frío proporcionó el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 553 mg, 1,29 mmol, 82%. CLEM *m/z* 428,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 6,85 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,4 Hz, Δv_{AB} = 22,9 Hz, 2H), 4,90-5,00 (m, 2H), 4,55-4,76 (m, J_{HF} = 47,7 Hz, 2H), 4,26-4,44 (m, J_{HF} = 30 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,92-4,04 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,96-3,09 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H).

Ejemplo 5

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



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

Se añadió acetato de cobre (II) (3,02 g, 15,1 mmol), 2,2'-bipiridina (2,36 g, 15,1 mmol), y carbonato sódico (3,20 g, 30,2 mmol) a una solución de 1H-pirazolo[3,4-*c*]piridina (1,80 g, 15,1 mmol) y ácido ciclopropilborónico (2,60 g, 30,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas mientras estaba abierta a la atmósfera. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y se concentraron al vacío. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 30% en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,20 g, 7,54 mmol, 50%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,17 (dd, *J* = 1, 1 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 5,7, 1,3 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1 H), 1,21-1,32 (m, 4H).

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

Se añadió óxido de platino (IV) (100 mg, 0,44 mmol) a una solución de **C24** (1,20 g, 7,54 mmol) en ácido acético (10 ml), y la mezcla se hidrogenó en un agitador Parr durante 3 horas a 40 psi (275,79 kPa). Después, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas; después del lavado de la almohadilla de filtro con metanol, los filtrados combinados se concentraron al vacío, se recogieron en metanol y se filtraron una vez más a través de tierra de diatomeas. El

filtrado resultante se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM *m/z* 164,2 $[M+H]^+$.

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

Se añadieron trietilamina (4,21 ml, 30,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,30 g, 15,1 mmol) a una solución de **C25** (de la etapa anterior, ≤7,54 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con diclorometano y agua; la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 µm; eluyente: 85:15 de dióxido de carbono/metanol) proporcionó el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 910 mg, 3,44 mmol, 46% en 2 etapas. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,03-1,08 (m, 4H).

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

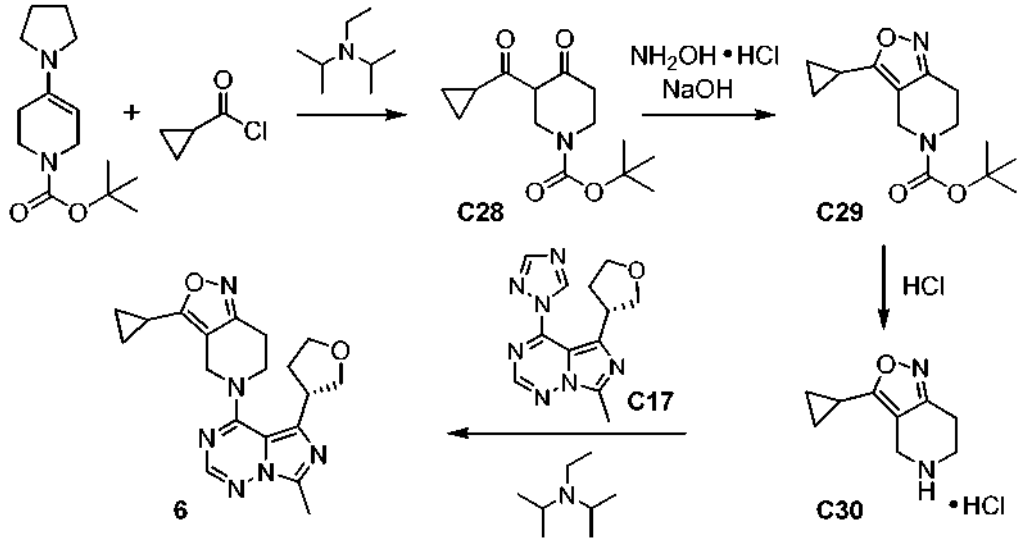
El compuesto **C26** (910 mg, 3,44 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (1:1,5 ml) y se trató con ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 700 mg, cuantitativo. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 4H).

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

Se añadieron trietilamina (387 µl, 2,78 mmol) y **C27** (345 mg, 1,72 mmol) a una solución de **C17** (466 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas, después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró al vacío*;* la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 30% en acetato de etilo) proporcionó el producto en forma de una espuma de color amarillo. Rendimiento: 625 mg, 1,71 mmol, 99%. CLEM *m/z* 366,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,86-4,96 (m, 2H), 4,12-4,21 (m, 2H), 3,80-4,03 (m, 5H), 3,40-3,46 (m, 1H), 2,79-2,92 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,28-2,47 (m, 2H), 1,03-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 6

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



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

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,14 ml, 23,8 mmol) a una solución de 4-pirrolidin-1-il-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc-butil*o (5,00 g, 19,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,18 ml, 23,8 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas; se añadió agua (10 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con más agua (10 ml), y se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua, con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase

orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 100% en heptano) proporcionó el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 4,23 g, 15,8 mmol, 80%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,39 (s a, 2H), 3,59 (dd a, *J* = 5,9, 5,9 Hz, 2H), 2,43 (dd a, *J* = 5,7, 5,9 Hz, 2H), 1,74-1,85 (m a, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,17-1,22 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 2H).

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

Se añadió hidróxido sódico (590 mg, 14,8 mmol) a una solución de **C28** (3,95 g, 14,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (98%, 1,05 g, 14,8 mmol) en etanol (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó consecutivamente con agua, una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el producto. Rendimiento: 3,90 g, 14,8 mmol, cuantitativo. CLEM *m/z* 265,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44 (s a, 2H), 3,61-3,70 (m a, 2H), 2,78 (dd a, *J* = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,01-1,08 (m, 4H).

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

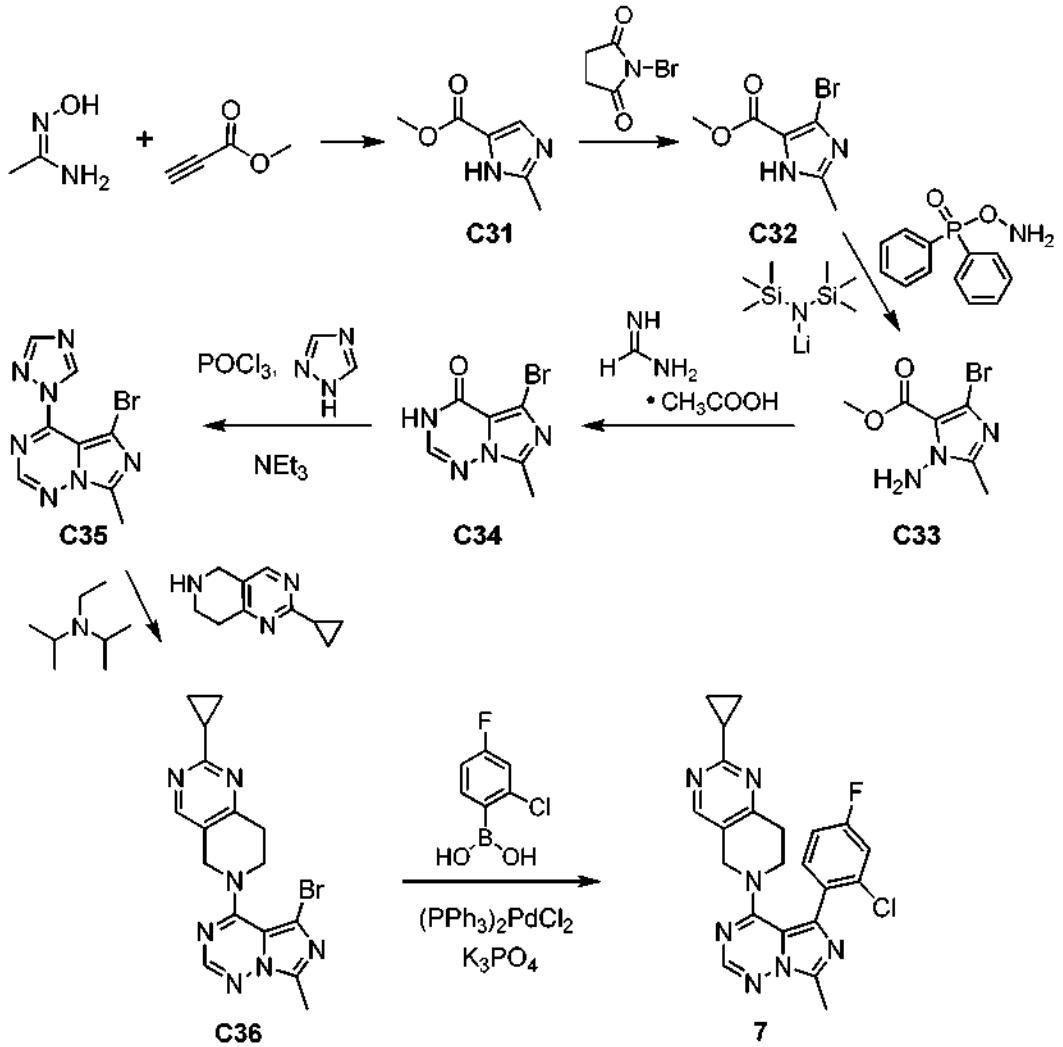
Una solución de **C29** (3,90 g, 14,8 mmol) en 2-propanol (74 ml) se trató con una solución de hidrogenocloruro en 1,4-dioxano (4 M, 18,4 ml, 73,6 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 2,55 g, 12,7 mmol, 86%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,31 (s a, 2H), 3,53 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 3,08 (dd, *J* = 6,4, 6,3 Hz, 2H), 2,06-2,13 (m, 1 H), 1,10-1,16 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H).

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

El compuesto **C17** (4,89 g, 18,0 mmol) se añadió a una mezcla de **C30** (4,34 g, 21,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,71 ml, 54,1 mmol) en diclorometano (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice [Gradiente: metanol del 0% al 20% en (trietilamina al 0,1 % en etanol)] seguido de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; eluyente: 3:1 de dióxido de carbono/metanol). El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 3,49 g, 9,52 mmol, 53%. CLEM *m/z* 367,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 4,76 (cuadruplete AB, J_{AB} = 15,3 Hz, Δv_{AB} = 8,4 Hz, 2H), 4,18 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 3,89-4,05 (m, 4H), 3,77-3,86 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,05-1,12 (m, 2H), 0,98-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 7

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



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

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

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

Se añadió *N*-bromosuccinimida (92 g, 520 mmol) a una solución fría de **C31** (60 g, 430 mmol) en *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, se concentró al vacío, se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con 1:1 de diclorometano/éter dietílico (1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron, después se concentraron a presión reducida; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo al 50 % en diclorometano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 45 g, 200 mmol, 47%. CLEM *m/z 219,0, 221,1* $[M+H]^+$.

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

Una solución de **C32** (37,6 g, 172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 l) se convirtió en el producto usando el procedimiento general descrito para la síntesis de **C13** en el Ejemplo 3. En este caso, la mezcla de reacción final se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo (68,5 g); este material se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM *m/z* 234,0 y 236,1 $[M+H]^+$.

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

Se añadió acetato de formamidina (178,7 g, 1,716 mol) a una solución de **C33** (68,5 g, ≤172 mmol) en etanol (1,2 l), y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en agua. El sólido resultante se recogió por filtración,

proporcionando el producto en forma de un sólido de color pardo. Rendimiento: 9,5 g, 41 mmol, 24% del **C32**. CLEM *m/z* 228,9, 231,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

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

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

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

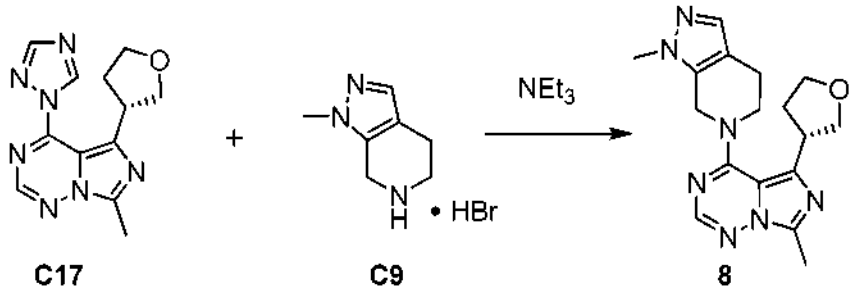
El compuesto **C35** (335 mg, 1,20 mmol), 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina (266 mg, 1,26 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 319 mg, 2,39 mmol) se disolvieron en acetonitrilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró *al vacío,* y el residuo se disolvió en acetato de etilo, después se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter dietílico, y el sólido resultante se recogió para proporcionar el producto. Rendimiento: 445 mg, 1,15 mmol, 96%. CLEM *m/z* 386,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 4,88 (s a, 2H), 4,15 (dd, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 3,23 (dd, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,19-2,25 (m, 1H), 1,11-1,15 (m, 2H), 1,04-1,10 (m, 2H).

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

El compuesto **C36** (45 mg, 0,12 mmol), ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (50 mg, 0,29 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,0 mg, 10 µmol) y fosfato potásico (95 %, 68,5 mg, 0,31 mmol) se combinaron y se desgasificaron. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (0,3 ml) y agua (0,3 ml), y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se secó sobre sulfato de magnesio, después se filtró a través de un filtro de jeringa. La purificación se realizó por HPLC de fase inversa (Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1 % en agua; Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1 % en acetonitrilo; Gradiente: 20% al 80% de B) para proporcionar el producto en forma de un vidrio. Rendimiento: 13,3 mg, 30,5 µmol, 25%. CLEM *m/z* 436,6, 438,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7,99 (s a, 1 H), 7,98 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,11 (ddd, *J* = 8,3, 8,0, 2,6 Hz, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 3,85 (dd, *J* = 5,9, 5,7 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65-2,80 (m a, 2H), 2,13-2,19 (m, 1H), 1,01-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 8

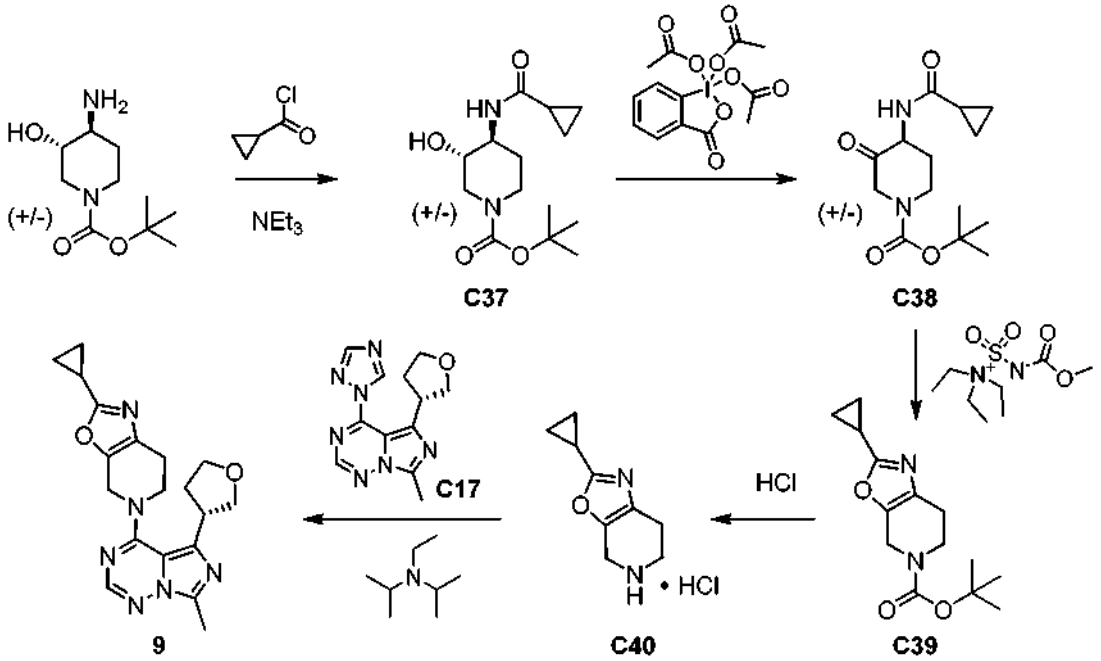
7-Metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina (8)



Se añadió trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) a una mezcla de **C17** (2,0 g, 7,4 mmol) y **C9** (1,78 g, 8,16 mmol) en diclorometano (14 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (3 x 10 ml), se diluyó con acetato de propan-2-ilo (15 ml), y se concentró al vacío. El residuo (2,33 g) se cristalizó en acetato de propan-2-ilo (10 ml) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color beige. Rendimiento: 1,03 g, 3,03 mmol, 41%. Se realizó una segunda cristalización: La disolución en acetato de propan-2-ilo caliente (4 volúmenes) se siguió de refrigeración a temperatura ambiente y tratamiento de la mezcla heterogénea con heptano (4 volúmenes), seguido de calentamiento a reflujo. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente y la agitación durante 16 horas, el producto, un sólido de color beige, se recogió por filtración y se aclaró con una mezcla 1:2 de acetato de propan-2-ilo y heptano. CLEM *m/z* 340,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,74-4,84 (s, 2H), 4,09 (dd, *J* = 7,8, 7,7 Hz, 1H), 3,98 (ddd, *J* = 8,0, 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67-3,91 (m, 5H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,17-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 9

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



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

Se añadieron trietilamina (4,85 ml, 34,8 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,18 ml, 35,0 mmol) a una solución a 0 °C de trans-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,52 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 18 horas. Después de la concentración al vacío, el producto en bruto se diluyó con acetato de etilo, el material insoluble se retiró por filtración, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 5% en acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 1,30 g, 4,57 mmol, 13%. CLEM *m/z* 285,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), picos observados: δ 5,79 (d a, *J* = 5 Hz, 1 H), 4,21-4,34 (m a, 1 H), 4,03-4,21 (m a, 1 H), 3,70-3,79 (m, 1 H), 3,34-3,42 (m, 1 H), 2,66-2,79 (m a, 1 H), 2,59 (dd a, *J* = 12, 11 Hz, 1 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 1,37-1,44 (m, 1 H), 1,01-1,05 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 2H).

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

Se añadió peryodinano de Dess-Martin [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona] (3,88 g, 9,15 mmol) a una solución de **C37** (1,30 g, 4,57 mmol) en diclorometano (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de tiosulfato sódico (20 %, 20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (80 ml), y la mezcla se agitó hasta que la capa acuosa se hizo transparente. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,25 g, 4,43 mmol, 97%. CLEM *m/z* 283,6 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,42-6,55 (s a, 1 H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,32 (d a, *J* = 17 Hz, 1 H), 3,81-4,12 (m a, 2H), 3,40-3,57 (m a, 1 H), 2,63-2,71 (m, 1 H), 1,59-1,69 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de agua), 1,47 (s, 9H), 1,42-1,47 (m, 1 H, supuesto; parcialmente oscurecido por señal de terc-butilo), 0,94-1,02 (m, 2H), 0,76-0,82 (m, 2H).

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

Una mezcla de **C38** (3,50 g, 12,4 mmol) y reactivo de Burgess, hidróxido de [(metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna] (97%, 6,09 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La fase tetrahidrofurano se decantó de un residuo oleoso, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato del 10% al 30% de etilo en hexanos), proporcionando el producto. Rendimiento: 1,02 g, 3,86 mmol, 31%. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40-4,46 (m a, 2H), 3,62-3,71 (m a, 2H), 2,54-2,60 (m a, 2H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,00-1,05 (m, 4H).

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

El compuesto **C39** (1,02 g, 3,86 mmol) se añadió a una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y ácido clorhídrico concentrado (12 M, 0,662 ml, 7,9 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Las fases se separaron, y la fase inferior, un aceite espeso, se basificó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la base libre del producto en forma de un aceite. Rendimiento: 214 mg, 1,30 mmol, 34%. Una mezcla de metanol (3 ml) y cloruro de acetilo (93 µl, 1,30 mmol) se dejó en agitación

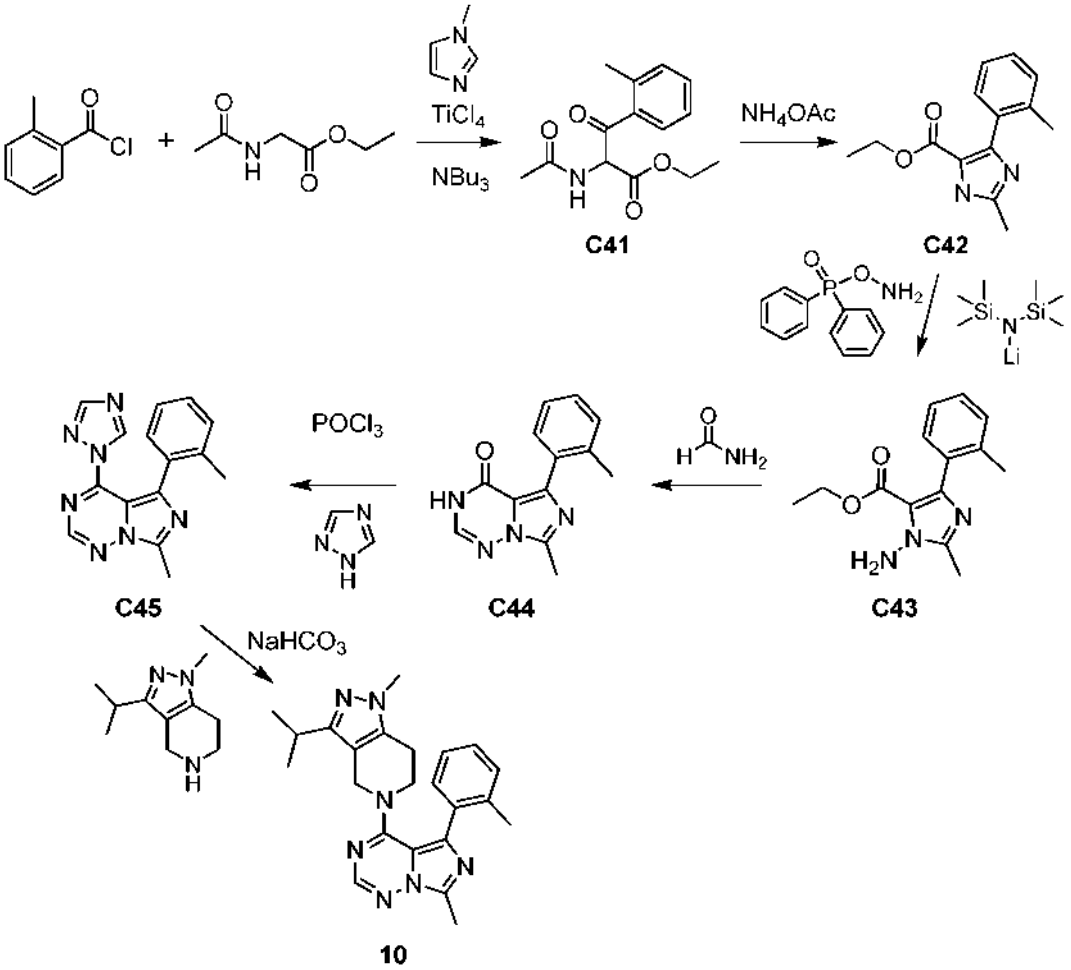
durante 15 minutos. A esta mezcla se le añadió la base libre del producto (214 mg, 1,30 mmol), y la agitación se continuó durante 15 minutos más. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, después se recristalizó mediante la adición de éter dietílico, proporcionando el producto en forma de un sólido de color castaño. Rendimiento para la formación de la sal clorhidrato: 250 mg, 1,25 mmol, 96%. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,25 (dd, *J* = 2,0, 2,0 Hz, 2H), 3,46 (dd, *J* = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,00-1,05 (m, 2H).

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

El compuesto **C17** (300 mg, 1,11 mmol) se añadió a una mezcla de **C40** (244 mg, 1,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (97%, 0,605 ml, 3,31 mmol) en diclorometano (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después, se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 20% en acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 168 mg, 0,458 mmol, 41%. CLEM *m/z* 367,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1 H), 4,70 (s a, 2H), 4,06 (dd, *J* = 7,8, 7,6 Hz, 1 H), 3,81-4,00 (m, 4H), 3,78 (dd, *J* = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,15-2,32 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 1 H), 0,86-1,03 (m, 4H).

Ejemplo 10

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



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

Una solución de *N*-acetilglicinato de etilo (98 %, 7,41 g, 50,0 mmol) y 1-metil-1*H*-imidazol (99 %, 4,81 ml, 60,0 mmol) en diclorometano (100 ml) se enfrió a -45 °C y se trató con cloruro de 2-metilbenzoílo (99 %, 6,59 ml, 50,0 mmol). La reacción se agitó a -45 °C durante 10 minutos. Se añadió cloruro de titanio (IV) (19,2 ml, 175 mmol) seguido de tri-*n*-butilamina (98%, 48,6 ml, 200 mmol), y la agitación continuó a la misma temperatura durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con éter dietílico; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al

vacío. El análisis por cromatografía sobre Gel de Sílice (eluyentes: 1:5 de acetato de etilo/heptano seguido de 1:2 de acetato de etilo/heptano) proporcionó el producto. Rendimiento: 6,00 g, 22,8 mmol, 46%. IQPA m/z 264,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 6,89 (d a, *J* = 7 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,04-4,19 (m, 2H), 2,45 (s a, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

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

Una mezcla de C41 (6,00 g, 22,8 mmol) y acetato amónico (8,78 g, 114 mmol) en ácido acético (30 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. Después de la concentración de la mezcla de reacción al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 25% al 75% en heptano) proporcionó el producto. Rendimiento: 3,00 g, 12,3 mmol, 54%. CLEM *m/z* 245,2 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,26 (m, 4H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

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

El compuesto **C43** se preparó a partir de **C42** de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de C13 en el Ejemplo 3. Rendimiento: 2,30 g, 8,87 mmol, 72%. IQPA *m/z* 260,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,26 (m, 4H), 5,37 (s a, 2H), 4,08 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

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

Una mezcla de **C43** (2,20 g, 8,48 mmol) y formamida (7,0 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua para proporcionar el producto. Rendimiento: 1,25 g, 5,20 mmol, 61 %. CLEM *m/z* 241,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,69 (s a, 1H), 7,89 (s, 1 H), 7,13-7,40 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

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

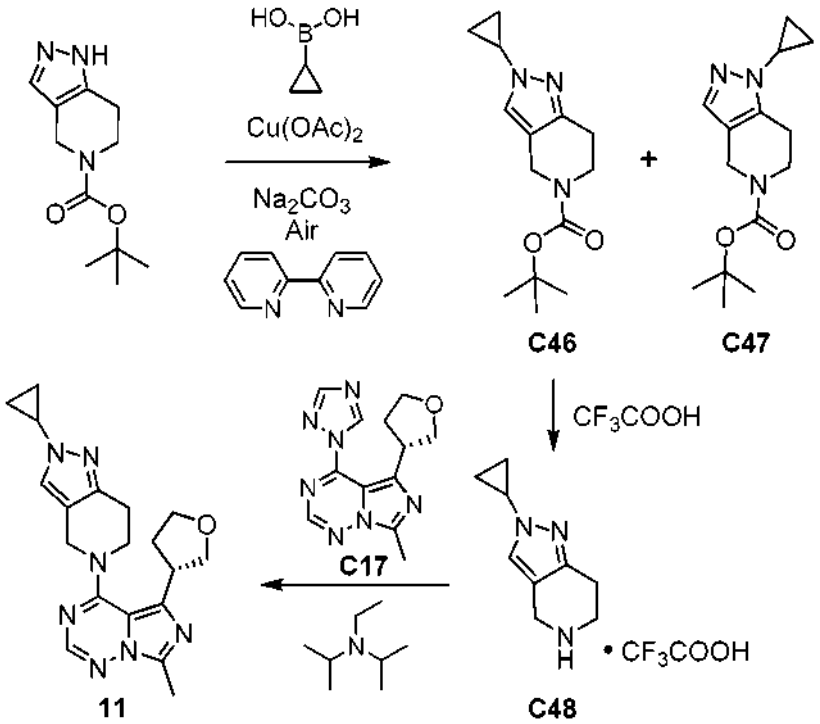
Una solución de **C44** (1,01 g, 4,22 mmol) en piridina (9 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con oxicloruro de fósforo (1,16 ml, 12,7 mmol). Después de 30 minutos, se añadió 1*H*-1,2,4-triazol (1,49 g, 21,6 mmol) a la mezcla de reacción fría, y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. La retirada del disolvente del filtrado a presión reducida proporcionó un residuo; purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 100% en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo. Rendimiento: 435 mg, 1,49 mmol, 35%. CLEM m/z 292,0 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d a, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (dd a, *J* = 7,6, 7,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,09 (s a, 3H).

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

Una solución de **C45** (43,3 mg, 0,149 mmol) y 3-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (que puede prepararse por el procedimiento de W. T. Ashton y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258; 49,5 mg, 0,196 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y agua (0,4 ml) se trató con bicarbonato sódico (252 mg, 3,00 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se retiraron al vacío; la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 30% al 100% en heptano) proporcionó el producto en forma de una espuma de color blanco vítreo. Rendimiento: 35,6 mg, 88,7 µmol, 60%. IQPA *m/z* 402,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 3,75-4,16 (m a, 4H), 3,60 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,45-2,66 (m a, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,02 (d a, *J* = 7 Hz, 6H).

Ejemplo 11

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



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

Se combinaron 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 18 mmol) y ácido ciclopropilborónico (3,08 g, 35,8 mmol) en dicloroetano (200 ml). Después de la adición secuencial de carbonato sódico (3,80 g, 35,8 mmol), acetato de cobre (II) (3,58 g, 17,9 mmol) y 2,2'-bipiridina (2,80 g, 17,9 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas mientras estaba abierta a la atmósfera. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas; el filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 100% en heptano) se siguió de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; eluyente: 85:15 de dióxido de carbono/metanol) para obtener el regioisómero principal, que era el primer pico de elución. La regioquímica indicada se asignó sobre la base de estudios NOE realizados en **C46**. Rendimiento: 1,7 g, 6,5 mmol, 36%. CLEM *m/z* 264,5 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s a, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98-1,03 (m, 4H).

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

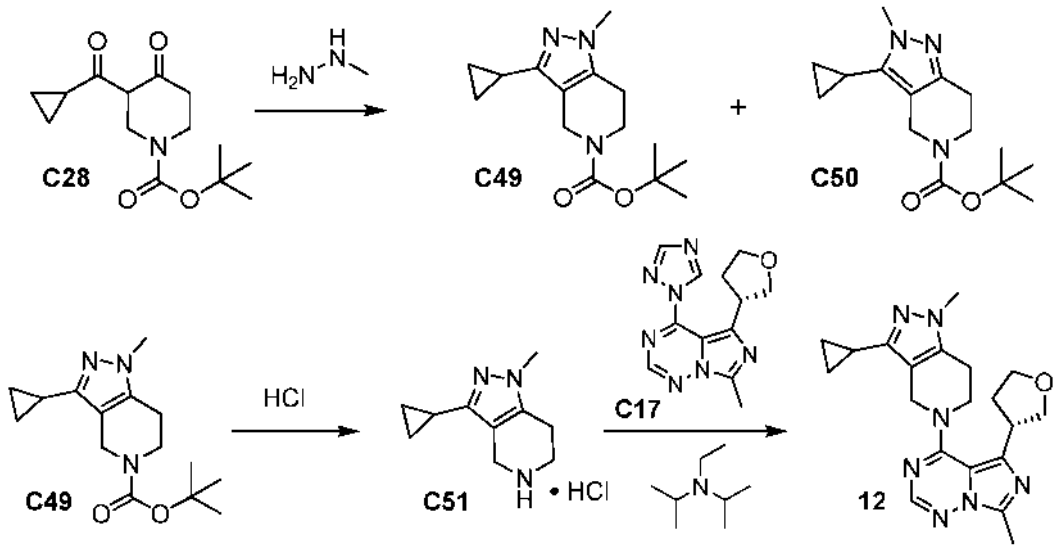
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución de **C46** (169 mg, 0,642 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La retirada de disolventes al vacío proporcionó el producto en bruto, que se usó sin purificación adicional. CLEM *m/z* 164,0 $[M+H]^+$.

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

Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (97%, 0,318 ml, 1,74 mmol) y **C48** (de la etapa anterior, ≤0,642 mmol) a una solución de **C17** (158 mg, 0,582 mmol) en diclorometano (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. Se añadió más cantidad de diclorometano, y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0 % al 20% en heptano) proporcionó el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 154 mg, 0,421 mmol, 72% en dos etapas. CLEM *m/z* 366,2 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 4,73 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 15,5 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 5,6 Hz, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 3,92-4,07 (m, 3H), 3,90 (dd, *J* = 8,2, 8,1 Hz, 1H), 3,74-3,83 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,95-3,01 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,25-2,43 (m, 2H), 0,99-1,04 (m, 4H).

Ejemplo 12

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



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

A una solución de **C28** (100 g, 0,374 mol) en metanol (1,2 l) se le añadió metilhidrazina (solución al 40 % en agua, 47,4 g, 0,411 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5% al 9% en éter de petróleo) proporcionó una mezcla de producto **C49** y 3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (**C50**). CLEM *m/z* 278,0 $[M+H]^+$. La separación a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; eluyente: 97:3 de dióxido de carbono/metanol) proporcionó el producto **C49** en forma del segundo isómero de elución, aislado en forma de un sólido. Los estudios NOE soportaron la asignación regioquímica indicada. Rendimiento: 33 g, 120 mmol, 32%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 (s a, 2H), 3,65-3,73 (m a, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,77-0,89 (m, 4H). El primer isómero de elución, **C50**, se obtuvo en forma de una goma. Rendimiento: 24 g, 86 mmol, 23%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,39 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,89-0,98 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 2H).

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

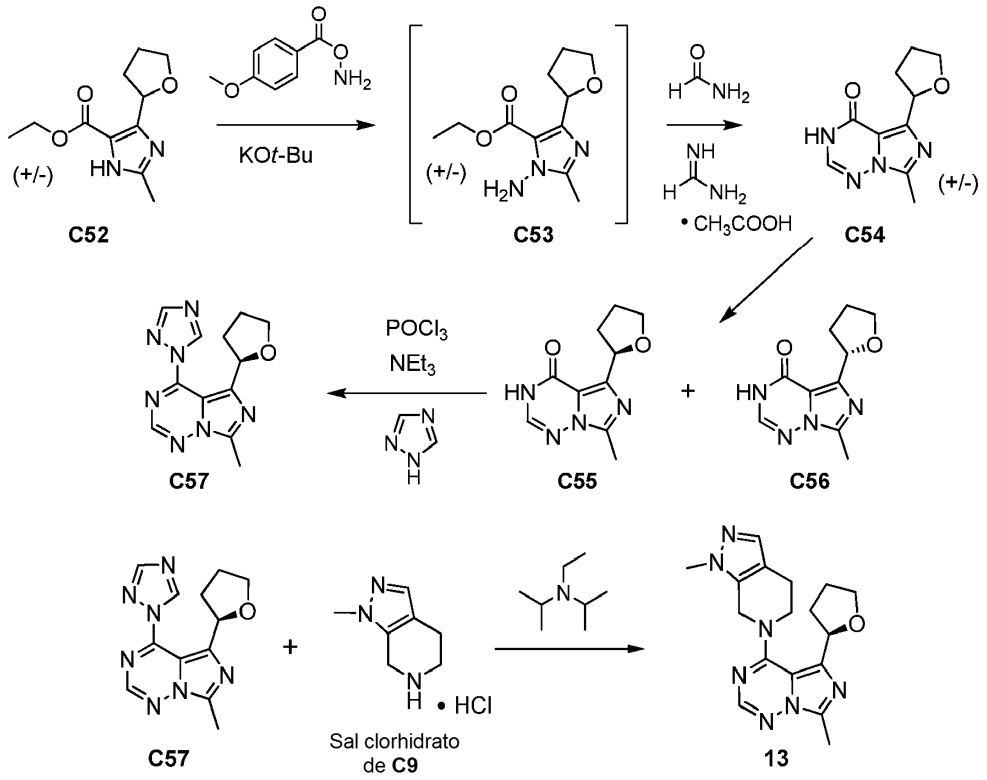
Una mezcla de **C49** (15,0 g, 54,1 mmol) y hidrogenocloruro (solución 4 M en 1,4-dioxano, 100 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, tras lo cual se concentró al vacío. El producto en bruto, obtenido en forma de un sólido, se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 10,4 g, 48,8 mmol, 90%. CLEM *m/z* 178,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s a, 2H), 4,02-4,08 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,26-3,34 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 0,81-0,87 (m, 2H), 0,71-0,77 (m, 2H).

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

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,7 ml, 37 mmol) a una solución de **C51** (4,94 g, 23,1 mmol) en diclorometano (60 ml), y los reactantes se dejaron agitar durante unos minutos. Después, se añadió el compuesto **C17** (4,93 g, 18,2 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación se realizó a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak AD-H, 5 µm; eluyente: 4:1 de dióxido de carbono/metanol), proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 4,18 g, 11,0 mmol, 60%. CLEM *m/z* 380,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,85 (s, 1H), 4,72 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 15 Hz, Δv_{AB} = 8,3 Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 2H), 3,89-4,11 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,26-2,37 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 0,82-0,89 (m, 2H), 0,69-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 13

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



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

Se convirtió 2-metil-4-(tetrahidrofurano-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C52**) [preparado de una manera análoga a **C63** en la Preparación P2, empleando cloruro de tetrahidrofurano-2-carbonilo como material de partida] (0,4 mol) en 1-amino-2-metil-4-(tetrahidrofurano-2-il)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de etilo (**C53**) usando el procedimiento general para la síntesis de C64 en la Preparación P2. En este caso, debido a la solubilidad mejorada en agua, la extracción se realizó con una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. El material aislado se determinó por análisis de RMN de protón que era una mezcla 3:1 de **C53** y su regioisómero 1-amino-2-metil-5-(tetrahidrofurano-2-il)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo. La mezcla se sometió a reacción con formamida y acetato de formamidina, como se describe para la síntesis de **P2** en la Preparación P2. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, se repartió entre agua y una mezcla de acetato de etilo y tetrahidrofurano. Los extractos se concentraron al vacío, se disolvieron en un pequeño volumen de acetato de etilo, y el producto se extrajo en una solución acuosa de carbonato potásico. El ajuste de la capa acuosa a un pH moderadamente ácido dio como resultado la precipitación del producto. Se obtuvo producto adicional evaporando la fase acuosa a sequedad, triturando el residuo con metanol y por filtración. El filtrado se trató con una pequeña cantidad de agua, y el metanol se retiró al vacío. El producto adicional precipitó en el residuo acuoso. Rendimiento combinado: 13,5 g, 61 mmol, 15%. CLEM *m/z* 221,1 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,71 (s a, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 5,33 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,87-3,93 (m, 1 H), 3,70-3,76 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,04-2,18 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 1 H).

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

El compuesto **C54** (3 g) se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OD-H, 5 um; eluyente: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El primer enantiómero de elución (1 g), que mostró una rotación óptica (-), se asignó de forma arbitraria como el enantiómero (2R) **C55**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (s, 1 H), 5,46 (dd, *J* = 7,5, 6,9 Hz, 1 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 3,87-3,93 (m, 1 H), 2,57 (s, 3H), 2,12-2,30 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1 H).

El segundo enantiómero de elución (1 g), que mostró una rotación óptica (+), se asignó consecuentemente como el enantiómero (2S) **C56**. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,68 (s, 1 H), 5,46 (dd, *J* = 7,3, 7,0 Hz, 1 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 3,87-3,93 (m, 1 H), 2,57 (s, 3H), 2,12-2,30 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1 H).

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

El compuesto **C55** se convirtió en el producto usando el procedimiento general descrito para la síntesis de **C6** en el Ejemplo 1. En este caso, cuando la reacción alcanzó la finalización, se interrumpió con una solución acuosa 30 mM de fosfato potásico que se había enfriado a 10 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El análisis por

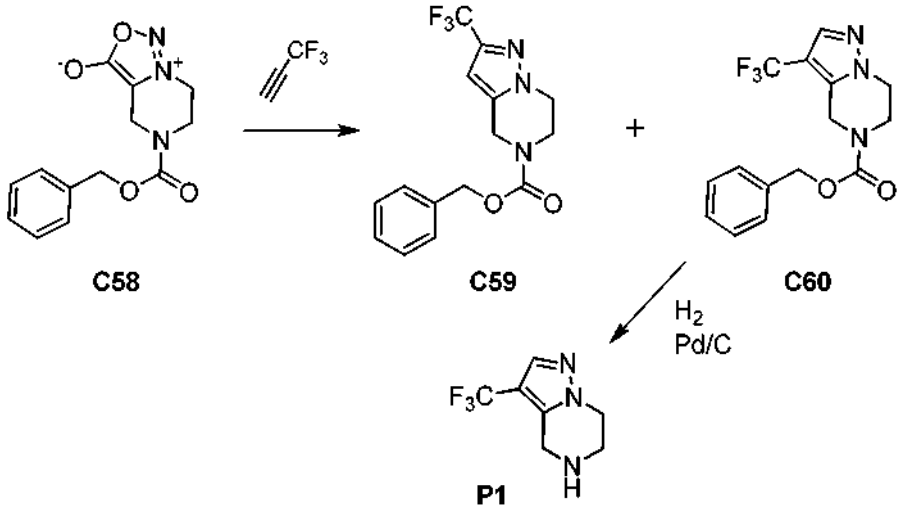
cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 30% al 100% en heptano) proporcionó el producto en forma de una goma. Rendimiento: 1,39 g, 5,12 mmol, 86%. CLEM *m/z* 272,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 5,99 (dd, *J* = 7,0, 6,9 Hz, 1 H), 4,13-4,19 (m, 1 H), 3,92 (ddd, *J* = 8,0, 7,8, 5,8 Hz, 1 H), 2,80 (s, 3H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 2,13-2,32 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 1 H).

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

El compuesto **C57** se hizo reaccionar con la sal clorhidrato de **C9** usando el procedimiento general descrito para la síntesis de **9** en el Ejemplo 9. En este caso, la purificación se realizó a través de HPLC de fase inversa (Columna: Waters XBridge C18, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5% al 50% de B), proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 20,2 mg, 59,5 µmol, 33%. CLEM *m/z* 340,4 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,92 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,20 (dd, *J* = 8,1, 6,5 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,81 (d a, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,45 (ddd, *J* = 13, 4, 4 Hz, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 7,9, 7,8, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (ddd, *J* = 13,4, 9,5, 4,3 Hz, 1H), 2,94 (ddd, *J* = 16, 9, 5 Hz, 1H), 2,71 (ddd, *J* = 15, 4, 4 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,47-2,57 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,05-2,23 (m, 2H).

Preparación P1

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



Etapa 1. Síntesis de 3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de bencilo (C60).

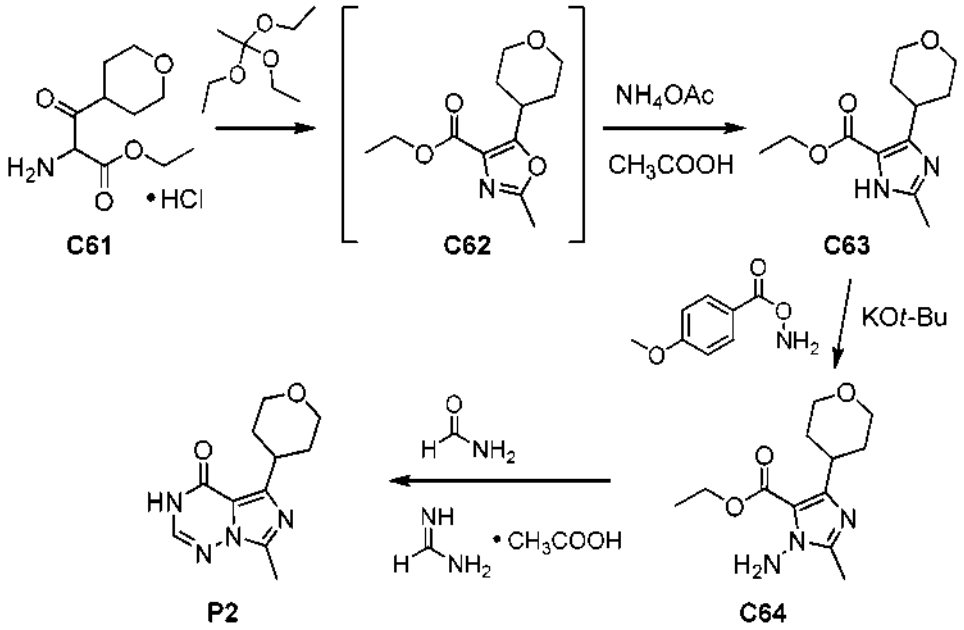
Se disolvió 5-[(Benciloxi)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]oxadiazolo[3,4-a]pirazin-8-io-3-olato (**C58**, preparado a partir de ácido 4-[(benciloxi)carbonil]piperazin-2-carboxílico usando el procedimiento general descrito por T. S. Mansour y col., **2006**, *Sol. Int. PCT* WO 2006/130588) (65 g, 0,24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

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

El compuesto **C60** (7,5 g, 23 mmol) se disolvió en metanol (300 ml) y se trató con paladio al 10% sobre carbono (2 g). La mezcla de reacción se hidrogenó en un aparato Parr a temperatura ambiente y 40 psi (275,79 kPa) de hidrógeno, hasta que se detuvo la captación de hidrógeno. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío, y se recristalizó en hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,9 g, 15 mmol, 65%. CLEM *m/z* 192,1 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 4,01 (dd, *J* = 5,6, 5,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,12 (dd, *J* = 5,6, 5,4 Hz, 2H), 2,72 (s a, 1H).

Preparación P2

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



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

Se combinó 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoato de etilo, sal clorhidrato [**C61**, que puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-3-oxo-3-(tetrahidrofurano-3-il)propanoato de etilo, sal clorhidrato (**C11**) en el Ejemplo 3, a través del uso de cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo en lugar de cloruro de tetrahidrofurano-3-carbonilo] (200 g, ≤0,56 mol) con ortoacetato de trietilo (200 ml, 1,1 mol) en metanol (200 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La concentración al vacío proporcionó el intermedio en bruto, 2-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo (**C62**). Esto se mezcló con ácido acético (500 ml), se trató con acetato amónico (600 g, 7,8 mol) y se calentó a 99 °C durante 2 días. En este punto, se añadió más cantidad de acetato amónico (100 g, 1,3 mol), y el calentamiento continuó durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (4 l) y agua (2 l), y el pH se ajustó a ~9 con una solución acuosa de hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 l), y las fases orgánicas combinadas se diluyeron con ciclohexano (1 l), se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato potásico (1 l), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1 l) y se sembró; los cristales resultantes se aislaron por filtración, proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 75 g, 0,31 mol, 55% de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico.

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

Una solución de *terc*-butóxido potásico (36,1 g, 0,32 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió durante 15 minutos a una solución de **C63** (70 g, 0,29 mol) en N,N-dimetilformamida (175 ml) a -18 °C, mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó a -15 °C durante 25 minutos más, después se enfrió a -25 °C, punto en el que se añadió una solución de O-(4-metoxibenzoil)hidroxilamina (L. Parlanti y col., Org. Lett 2007, 9, 3821-3824) (58,5 g, 0,35 mol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) durante 5 minutos, mientras que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de -15 °C. *{Precaución: en el transcurso de este trabajo, hubo indicaciones de descomposición lenta del reactivo de aminación, como fue evidente por el desprendimiento de gas, activado potencialmente por contacto de reactivo puro o solución concentrada con artículos afilados}.* Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante 3 horas. Se añadieron agua (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. Las fases acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con acetato de etilo (2 x 300 ml); estas fases orgánicas combinadas se concentraron, se disolvieron de nuevo en terc-butil metil éter (500 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. Los residuos combinados se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 4% en acetato de etilo) para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido, que solidificó después de un periodo de reposo. Rendimiento: 60 g, 0,24 mol, 83%.

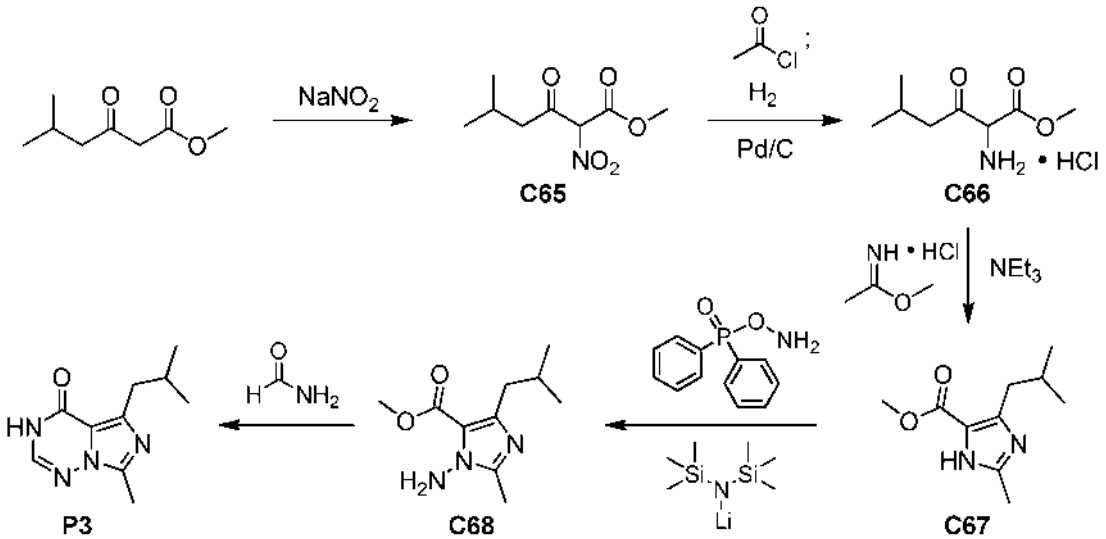
Etapa 3. Síntesis de 7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[*5,*1*-f*][1*,2,4*]*triazin-4(3H)-ona (**P2**).*

El compuesto **C64** (57 g, 0,23 mol), formamida (57 ml) y acetato de formamidina (57 g) se combinaron y se calentaron a 95 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento de mezcla a temperatura ambiente, se trituró con

una solución acuosa de bicarbonato potásico (60 g en 300 ml de agua) y se filtró. El sólido recogido se lavó en primer lugar con agua (3 x 80 ml) y después con terc-butil metil éter (2 x 100 ml), proporcionando el producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 45,7 g, 0,195 mol, 85%. CLEM *m/z* 235,1 $[M+H]^+$ ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 3,89 (dd a, *J* = 11, 3 Hz, 2H), 3,27-3,42 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,77-1,88 (m, 2H), 1,62 (d a, *J* = 12,7 Hz, 2H).

Preparación P3

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



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

Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (232 g, 3,36 mol) en agua (560 ml) durante 1,5 horas a una solución de 5-metil-3-oxohexanoato de metilo (400 g, 2,53 mol) en ácido acético glacial (510 ml) de 20 a 25 °C. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (1,3 l), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,5 l), y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2,5 l), con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2,5 l), y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1,0 l). Después del secado sobre sulfato sódico, los extractos orgánicos se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un líquido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 456 g, 2,24 mol, 89%.

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

A una solución de **C65** (151 g, 0,743 mol) en metanol (500 ml) a 10 °C se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (105,5 ml, 1,48 mol). Después de la finalización de la adición, la reacción se mantuvo a 10 °C durante 30 minutos, y después se añadió cuidadosamente paladio al 10% sobre carbono (15 g). La mezcla se hidrogenó a 50 psi (344,74 kPa) de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente, después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en éter dietílico (1 l), se filtró y se lavó con éter dietílico adicional, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 138 g, 0,658 mol, 89%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s a, 3H), 5,26 (s a, 1 H), 3,80 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 1 H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

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

Se añadió gota a gota trietilamina (140 ml, 1,00 mol) a una solución de etanimidoato de metilo, sal clorhidrato (88 g, 0,80 mol) en metanol (520 ml). Después, se añadió gota a gota una solución de **C66** (42 g, 0,20 mol) en metanol (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de la concentración al vacío, el residuo se repartió entre acetato de etilo (800 ml) y agua (500 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (300 ml), después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo/éter de petróleo (1:5), dando el producto en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 16,2 g, 82,5 mmol, 41%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,2 (s muy a, 1 H), 3,70 (s, 3H), 2,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 0,84 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

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

Una solución de **C67** (51 g, 0,26 mol) en *N,N*-dimetilformamida (1 l) se enfrió de -10 a -20 °C. Se añadió gota a gota

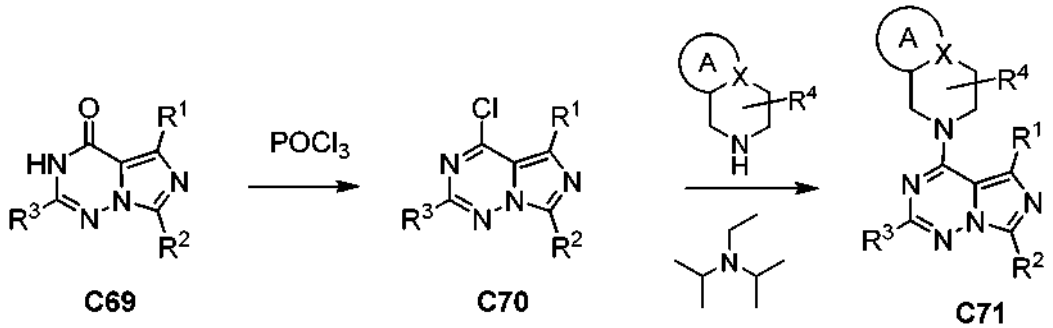
bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 286 ml, 0,286 mol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Una suspensión de óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina (72,7 g, 0,312 mol; *Precaución: el óxido de (aminooxi)(difenil)fosfina es una sustancia altamente energética que ha mostrado la capacidad de descomponerse explosivamente en condiciones ambientales.* su uso debe supervisarse cuidadosamente*)* en *N,N*-dimetilformamida (1 l) se añadió en porciones; después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora de -10 a -20 °C. Se añadió agua hasta que la suspensión se volvió transparente, y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un líquido amarillo. Rendimiento: 37 g, 0,175 mol, 67%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,22 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

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

Una mezcla de **C68** (137 g, 0,648 mol) en formamida (800 ml) se calentó a 170 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 l), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se recristalizó en acetato de etilo, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 54 g, 0,26 mol, 40%. CLEM *m/z* 207,3 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,2 (s a, 1 H), 7,49 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Procedimiento A

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



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

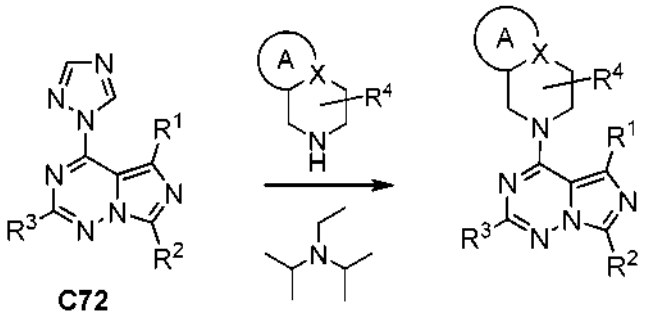
La imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona apropiadamente sustituida **C69** (1 equivalente) se mezcló con oxicloruro de fósforo (aproximadamente 20 equivalentes), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los volátiles se retiraron al vacío, y el producto en bruto se usó directamente en la siguiente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

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

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

Procedimiento B

Introducción de un sustituyente 4-amino sobre un núcleo de imidazo[*5,*1-*f*][1*,2,4*]*triazina a través de desplazamiento de triazol*

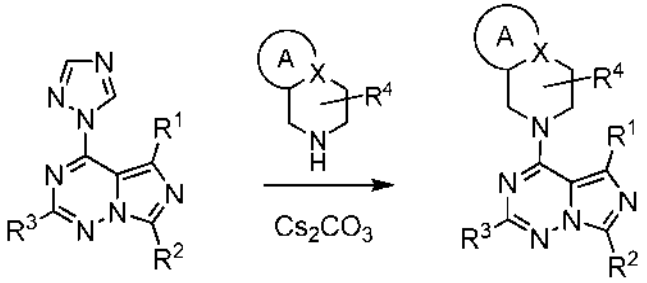


C72

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

Procedimiento C

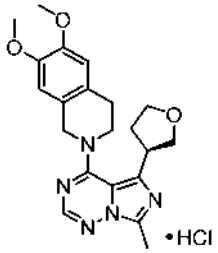
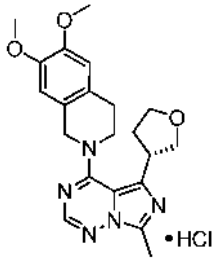
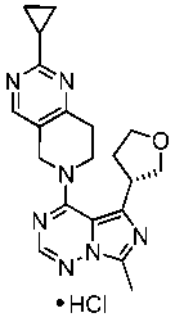
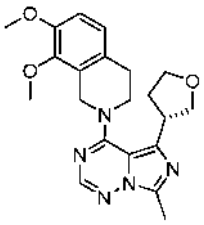
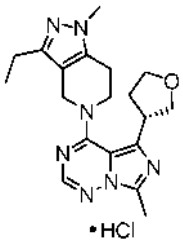
Introducción alternativa de un sustituyente *4-amino sobre un núcleo de imidazo*[*5,*1-*f*][1*,2,4*]*triazina a través de desplazamiento de triazol*



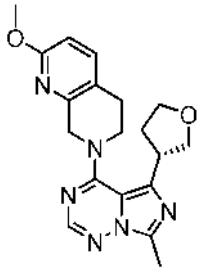
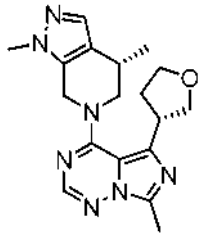
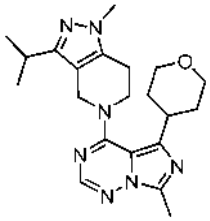
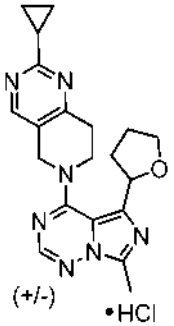
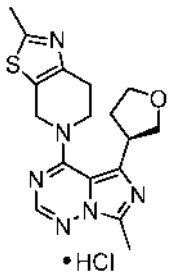
C72

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

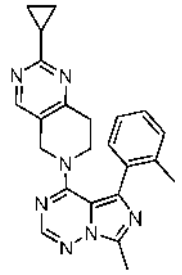
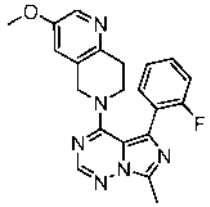
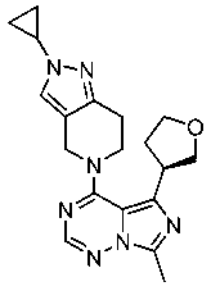
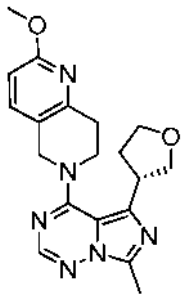
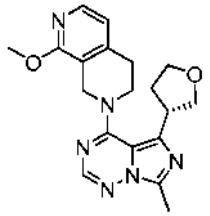
Tabla 6. Estructuras, Procedimiento de preparación y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 14 - 64.

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm); CLEM, ión observado *m/z* $[M+H]^+$ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM *m/z* $[M+H]^+$ (a menos que se indique otra cosa)
14		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,16 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,86-4,97 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H); IQPA *m/z* 396,1 $[M+H]^+$
15		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,16 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,91 (s, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por señal de agua), 4,24 (ddd, *J* = 8,6, 8,6, 4,1 Hz, 1H), 4,12-4,18 (m, 2H), 3,99-4,09 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,81 (2 singletes, 6H), 2,98-3,11 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,23 (m, 1H); IQPA *m/z* 396,0 $[M+H]^+$
16		Ejemplo 10; **C17**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,83 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,13 (s a, 2H), 4,04-4,32 (m, 5H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,34-1,40 (m, 4H); IQPA *m/z* 378,2 $[M+H]^+$
17		Procedimiento A; **C15**[1]	7,88 (s, 1H), 6,85 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,4 Hz, $\Delta\nu_{AB}$ = 16,7 Hz, 2H), 4,91 (s a, 2H), 4,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,89-4,07 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,85 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 2H), 2,68 (s a, 3H), 2,42-2,53 (m, 2H); 396,2
18		Ejemplo 10; **C17**[2]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,15 (s, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,19-4,29 (m, 2H), 4,14 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 3,99-4,08 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,99-3,14 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,61 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); IQPA *m/z* 368,1 $[M+H]^+$

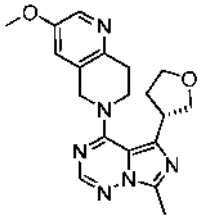
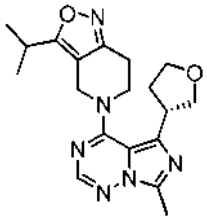
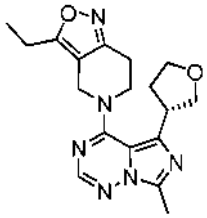
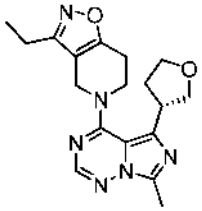
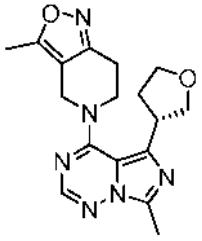
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
19		Ejemplo 6	7,89 (s, 1H), 7,36 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d a, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,81 (s a, 2H), 4,27 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H); 367,1
20		Ejemplo 6[3]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,88 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,95 (d, mitad de cuadruplete AB, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,68 (dd, mitad de patrón ABX, *J* = 15,9, 1,5 Hz, 1H), 4,31 (dd a, *J* = 13,3, 4,4 Hz, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 8,3, 8,3, 5,1 Hz, 1H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,8-3,89 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,02 (dd, *J* = 13,2, 10,4 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,32-2,54 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 354,3
21		Ejemplo 10; **P2**[2]	7,85 (s, 1H), 4,69 (s a, 2H), 4,14 (dd, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J* = 5,7, 5,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (dd a, *J* = 12, 11 Hz, 2H), 3,16 (tt, *J* = 11,6, 3,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 5,7, 5,6 Hz, 2H), 2,87 (septuplete, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,19-2,31 (m, 2H), 1,75 (d a, *J* = 13 Hz, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); IQPA *m/z* 396,4 $[M+H]^+$
22		Ejemplo 10; **C54**[4]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 5,49-5,52 (m, 1H), 5,09 (cuadruplete AB, J_{AB} = 16,3 Hz, Δv_{AB} = 19,8 Hz, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,3-3,39 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por señal de disolvente), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 3H), 1,31-1,35 (m, 4H); 378,1
23		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,19 (s, 1H), 5,01 (s a, 2H), 3,90-4,26 (m, 7H), 3,04-3,19 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H); 357,1

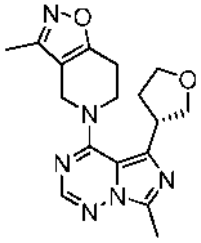
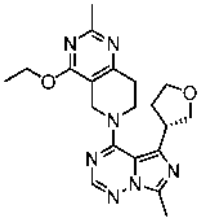
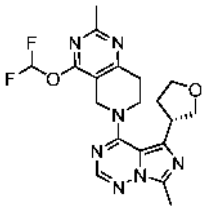
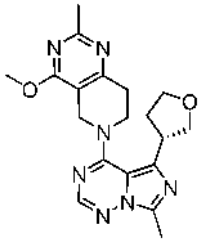
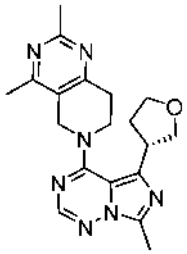
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
24		Ejemplo 10; **C45**	7,96 (s, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 4,23-4,47 (m a, 2H), 3,66-3,92 (m a, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,54-2,62 (m a, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H), 0,98-1,07 (m, 4H); IQPA *m/z* 398,1 $[M+H]^+$
25		Ejemplo 2	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05-8,07 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 7,4 Hz, 1H), 7,20 (dd a, *J* = 9,3, 9,2 Hz, 1H), 6,83 (s a, 1H), 4,60 (s a, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,54-2,58 (m, 2H); 391,1
26		Ejemplo 10; **C16, C48**	7,89 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,71 (cuadruplete AB, J_{AB} = 15,1 Hz, Δv_{AB} = 11,2 Hz, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 3,92-4,05 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,05 (dd, *J* = 6,0, 5,8 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 0,99-1,11 (m, 4H); IQPA *m/z* 366,1 $[M+H]^+$
27		Ejemplo 6	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,89 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89-4,20 (m, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,07-3,12 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,27-2,46 (m, 2H); 367,2
28		Ejemplo 6[5]	7,96 (d a, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,70 (d a, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,76 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 17,5 Hz, Δv_{AB} = 5,1 Hz, 2H), 4,29 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 4,21 (ddd, *J* = 8,1, 8,1, 5,7 Hz, 1H), 3,96-4,08 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,39-2,50 (m, 2H); 367,1

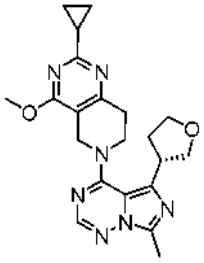
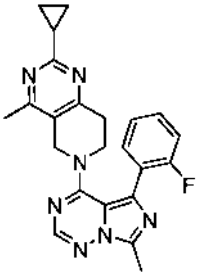
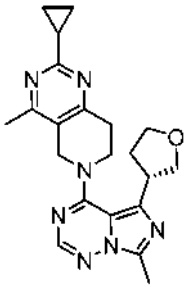
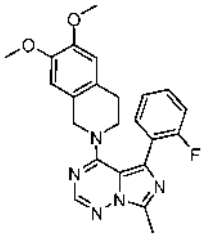
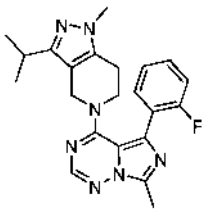
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
29		Ejemplo 6	^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,30 (d a, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,85 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 17 Hz, Δv_{AB} = 8 Hz, 2H), 4,12 (dd, *J* = 7,8, 7,6 Hz, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 3,96 (ddd, *J* = 8,1,8,0, 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H); 367,1
30		Ejemplo 10; **C17**[2]	7,90 (s, 1H), 4,69 (cuadruplete AB, J_{AB} = 15,2 Hz, Δv_{AB} = 14,5 Hz, 2H), 4,14-4,22 (m, 2H), 3,83-4,05 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 1 H), 3,06-3,16 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,46 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)
31		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7,89 (s, 1H), 4,66 (cuadruplete AB, J_{AB} = 15,1 Hz, Δv_{AB} = 14,5 Hz, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 3,84-4,06 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 2H), 2,75 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,47 (m, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)
32		Ejemplo 10; **C17**[2,6]	7,88 (s, 1H), 4,52-4,63 (m, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 3,89-4,07 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,65 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28-2,49 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)
33		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7,89 (s, 1H), 4,63 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 15 Hz, Δv_{AB} = 14 Hz, 2H), 4,14-4,23 (m, 2H), 3,85-4,06 (m, 4H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,10-3,15 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,38 (s a, 3H), 2,28-2,48 (m, 2H)

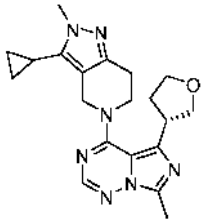
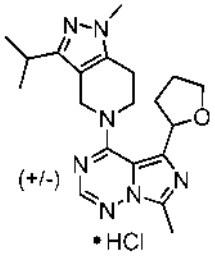
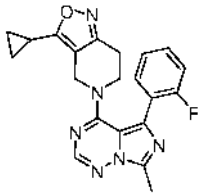
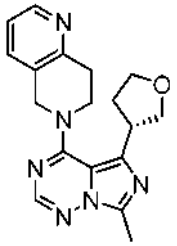
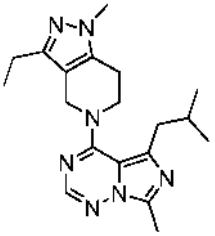
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
34		Ejemplo 10; **C17**[2,7]	7,88 (s, 1H), 4,50-4,61 (m, 2H), 4,15-4,23 (m, 2H), 3,91-4,07 (m, 4H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H)
35		Ejemplo 6[8]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,88 (s, 1H), 4,76 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 16,5 Hz, Δv_{AB} = 16,0 Hz, 2H), 4,47 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,27 (dd, *J* = 7,5, 7,4 Hz, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 8,3, 8,3, 4,7 Hz, 1H), 3,82-4,13 (m, 5H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,5 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 396,3
36		Ejemplo 6[9]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 7,88 (s, 1H), 7,66 (t, J_{HF} = 71,6 Hz, 1H), 4,83 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 17,0 Hz, Δv_{AB} = 9,6 Hz, 2H), 4,23 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,81-4,07 (m, 4H), 3,05-3,19 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,27-2,38 (m, 1H); 418,3
37		Procedimiento B; **C17**[10]	1,53 minutos[11]; 382,3
38		Procedimiento B; **C17**[12]	1,46 minutos[11]; 366,3

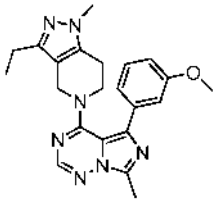
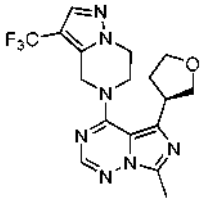
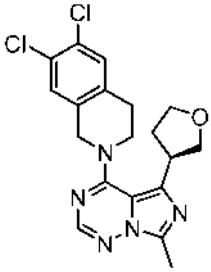
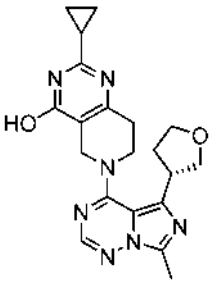
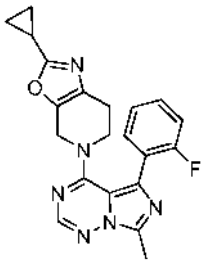
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
39		Ejemplo 35	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,81 (s, 1H), 4,63 (cuadruplete AB a, J_{AB} = 16,7 Hz, Δv_{AB} = 13,1 Hz, 2H), 4,13 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 4,04 (ddd, *J* = 8,2, 8,1, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-4,00 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 0,98-1,04 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H); 408,3
40		Ejemplo 38; **C6**[13]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,01 (s, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dddd, *J* = 8,3, 7,4, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 10,0, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,00 (s muy a, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,02-2,09 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 0,95-1,04 (m, 4H); 416,2
41		Ejemplo 40; **C17**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7,84 (s, 1H), 4,66-4,76 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 7,6, 7,5 Hz, 1H), 4,03 (ddd, *J* = 8,1,8,0, 5,4 Hz, 1H), 3,83-4,01 (m, 4H), 3,75-3,83 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,38 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 4H); 392,3
42		Ejemplo 10; **C6**	7,96 (s, 1H), 7,64-7,73 (m a, 1H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,08 (dd a, *J* = 9, 9 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,84-3,90 (m a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,74 (s a, 3H), 2,65-2,72 (m a, 2H); IQPA *m/z* 420,0 $[M+H]^+$
43		Ejemplo 10; **C6**[2]	7,90 (s, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 10,0, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,23 (s a, 2H), 3,6-4,4 (m muy a, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,62-2,7 (m a, 2H), 2,57 (septuplete, *J* = 7,0 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); IQPA *m/z* 406,1 $[M+H]^+$

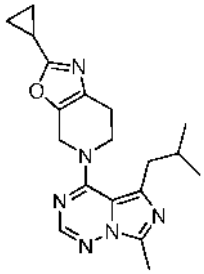
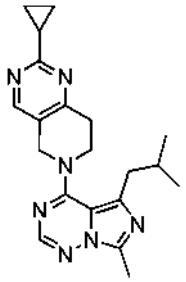
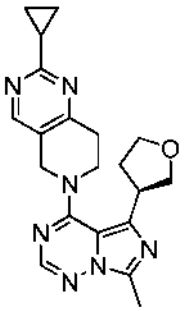
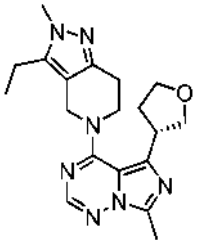
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
44		Ejemplo 10; C17, **C50** y **C49**[14]	7,87 (s, 1H), 4,68 (cuadruplete AB, J_{AB} = 14,7 Hz, Δv_{AB} = 15,9 Hz, 2H), 4,16-4,23 (m, 2H), 3,87-4,04 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,69-3,78 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 6,1, 5,9 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,44 (m, 2H), 1,6-1,70 (m, 1H, supuesto; parcialmente oscurecido por pico de agua), 0,97-1,02 (m, 2H), 0,62-0,67 (m, 2H); 380,4
45		Ejemplo 10; **C54**[2]	7,88 (s, 1H), 5,15 (dd, *J* = 8,1, 6,5 Hz, 1H), 5,06 (d a, *J* = 15 Hz, 1H), 4,60 (d a, *J* = 15 Hz, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 1H), 3,91 (ddd, *J* = 8,1, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (ddd, *J* = 13,2, 9,5, 4,6 Hz, 1H), 3,06 (ddd a, *J* = 16, 9,5, 5 Hz, 1H), 2,96 (septuplete, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,78 (ddd a, *J* = 16, 4, 4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1 H), 2,03-2,21 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H)[15]; 382,1
46		Ejemplo 10; **C6, C30**	7,97 (s, 1H), 7,66 (ddd, *J* = 7,6, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 9,9, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,35 (s a, 2H), 3,83-3,96 (m a, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 1H), 0,79-0,94 (m, 4H); 391,0
47		**C17**[16]	8,50 (d a, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (d a, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 3,97-4,11 (m, 4H), 3,69-3,79 (m, 1H), 3,22-3,35 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,30-2,47 (m, 2H); IQPA *m/z* 336,7 $[M+H]^+$
48		Ejemplo 10; **P3**[2]	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7,83 (s, 1H), 4,64 (s a, 2H), 3,97 (dd, *J* = 5,9, 5,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,93 (dd a, *J* = 5,7, 5,7 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 354,1

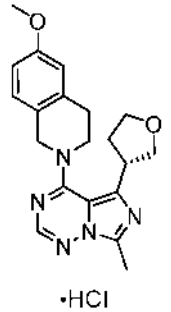
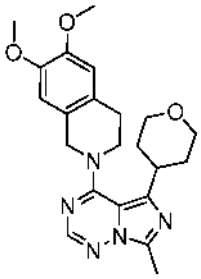
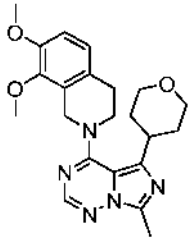
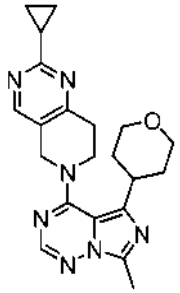
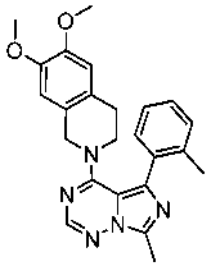
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
49		Ejemplo 7; **C35**[17]	7,94 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,92-3,98 (m a, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,64-2,70 (m a, 2H), 2,27 (c a, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); IQPA *m/z* 403,6 $[M+H]^+$
50		Ejemplo 10; **C16, P1**	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7,92 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 5,02 (cuadruplete AB, J_{AB} = 17,0 Hz, Δv_{AB} = 12,8 Hz, 2H), 4,43-4,54 (m, 2H), 4,27 (ddd a, *J* = 14, 6, 5 Hz, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 3,96-4,13 (m, 3H), 3,64-3,71 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,32-2,44 (m, 2H); 394,1
51		**C16**[16]	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7,88 (s, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,77 (s a, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,88-3,97 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,30-2,38 (m, 1H); 404,6
52		Ejemplo 10; **C17**[18]	1,64 minutos[19]; 394,1
53		Ejemplo 10; **C6, C40**	7,96 (s, 1H), 7,63 (ddd, *J* = 7,6, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dddd, *J* = 8,2, 7,4, 5,1, 1,9 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,17 (ddd, *J* = 9,9, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 4,36-4,39 (m, 2H), 3,76-3,89 (m a, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,35-2,43 (m a, 2H), 1,93-2,00 (m, 1H), 0,99 (d a aparente, *J* = 6,7 Hz, 4H)

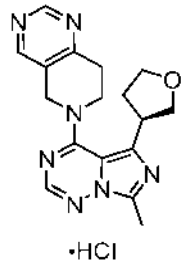
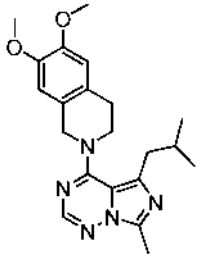
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
54		Ejemplo 10; **P3, C40**	7,87 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 3,91-3,96 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 2H), 2,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 4H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 353,6
55		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,98 (dd, *J* = 6,1, 6,0 Hz, 2H), 3,15 (dd, *J* = 6,0, 5,9 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,18-2,25 (m, 1H), 1,11-1,14 (m, 2H), 1,04-1,10 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 364,1
56	 •HCl	**C16**[20]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,02-4,19 (m, 3H), 3,91-3,98 (m, 2H), 3,19-3,3 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 1,24 (d a, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,15 (d a, *J* = 6,2 Hz, 2H); IQPA *m/z* 378,1 $[M+H]^+$
57	 •HCl	**C15**[2,20]	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ 8,16 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,85-4,28 (m, 7H), 3,79 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,70 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,13-2,27 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H); IQPA *m/z* 368,1 $[M+H]^+$

(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
58		Ejemplo 10; **C15**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD δ 8,15 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,24 (ddd, *J* = 8,5, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,00-4,17 (m, 4H), 3,89-3,96 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,22 (m, 1H); IQPA *m/z* 366,1 $[M+H]^+$.
59		Ejemplo 10; **P2**	7,88 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,12 (dd a, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H, supuesto; parcialmente oscurecido por señal de metilo), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (dd a, *J* = 12, 12 Hz, 2H), 3,15 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,23 (dddd, *J* = 13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1,75 (d a, *J* = 13,3 Hz, 2H); 410,4
60		Procedimiento A; **P2**[1]	7,86 (s, 1H), 6,86 (cuadruplete AB, J_{AB} = 8,4 Hz, Δv_{AB} = 22,3 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,14 (dd a, *J* = 11, 4 Hz, 2H), 3,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,51-3,58 (m, 2H), 3,21 (tt, *J* = 11,6, 3,5 Hz, 1H), 3,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,23 (dddd, *J* = 13, 12, 12, 4 Hz, 2H), 1,83 (d a, *J* = 13 Hz, 2H); 410,4
61		Ejemplo 10; **P2**	8,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12 (dd a, *J* = 11,5, 4 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (dd a, *J* = 12, 12 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,10 (tt, *J* = 11,6, 3,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 3H), 1,73 (d a, *J* = 13,3 Hz, 2H), 1,11-1,16 (m, 2H), 1,06-1,11 (m, 2H); IQPA *m/z* 392,2 $[M+H]^+$
62		Ejemplo 10	7,94 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,0-6,3 (s muy a, 1H), 4,2-4,5 (m a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,6-3,9 (m a, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,43-2,64 (m a, 2H), 2,30 (s, 3H); IQPA *m/z* 416,1 $[M+H]^+$

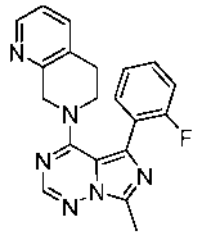
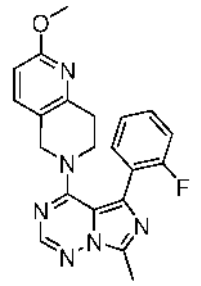
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	1H RMN (400 MHz, CDCl3), δ (ppm); CLEM, ión observado m/z [M+H]+ o tiempo de retención de HPLC (minutos); CLEM m/z [M+H]+ (a menos que se indique otra cosa)
63		Ejemplo 10; **C16**	^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD), δ 8,99 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,92-4,27 (m, 7H), 3,21-3,28 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H); 338,0
64		Ejemplo 10; **P3**	^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ 7,84 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95 (dd, *J* = 5,9, 5,9 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,02 (dd, *J* = 5,9, 5,6 Hz, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 382,1

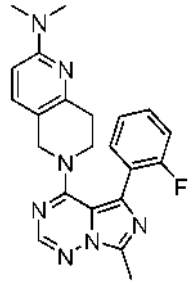
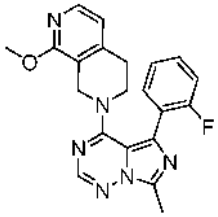
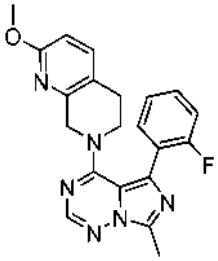
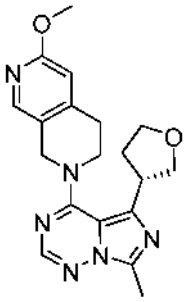
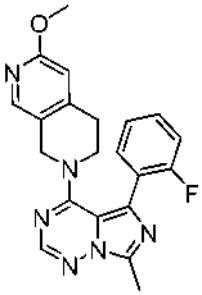
1. La cadena lateral amina puede prepararse de acuerdo con C. Lamas y col., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3865-3868, seguido de reducción del resto imina usando borohidruro sódico en metanol.
2. La cadena lateral amina se preparó de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258.
3. La (4S)-1,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina necesaria se preparó de la siguiente manera. La reacción de **C8** a temperatura elevada con trimetilboroxina en presencia de carbonato sódico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) proporcionó 1,4-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina. Este material se redujo usando el procedimiento descrito para la síntesis de **C9** a partir de **C8** en el Ejemplo 2; el producto se sometió a cromatografía de fluidos supercríticos para separar los enantiómeros (Columna: Chiral Technologies, Chiralpak IC, 5 µm; eluyente: 4:1 de dióxido de carbono/metanol). El segundo enantiómero de elución se recogió y se usó para la síntesis del Ejemplo 20. La estereoquímica absoluta se asignó arbitrariamente.
4. La sal clorhidrato del producto se generó usando una solución de cloruro de acetilo en metanol.
5. Se convirtió 4-yodo-2-metoxipiridin-3-carbaldehído en 1-metoxi-2,7-naftiridina usando los procedimientos descritos por A. Numata y col., Synthesis 1999, 306-311. La hidrogenación posterior en ácido acético, en catalizadores de óxido de platino (IV), proporcionó la 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina necesaria.
6. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 31 y 32. La separación a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; eluyente: 3:1 de dióxido de carbono/metanol) proporcionó el Ejemplo 31 como el primer isómero de elución y el Ejemplo 32 como el segundo isómero de elución.
7. Se sintetizó como una mezcla de los Ejemplos 33 y 34. La separación a través de cromatografía de fluidos supercríticos (Columna: Chiral Technologies, Chiralcel OJ-H, 5 µm; eluyente: 3:1 de dióxido de carbono/metanol) proporcionó el Ejemplo 33 como el primer isómero de elución y el Ejemplo 34 como el segundo isómero de elución.
8. 4-Hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo, que puede prepararse usando el procedimiento general de E. Kretzschmar y P. Meisel, Pharmazie 1988, 43, 475-476, se convirtió en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo a través del tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con etóxido sódico se siguió de la eliminación hidrogenolítica del grupo protector, proporcionando la 4-etoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina necesaria.
9. Se hizo reaccionar 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 8) con cloro(difluoro)acetato sódico y carbonato de cesio para generar 4-(difluorometoxi)-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector proporcionó la 4-(difluorometoxi)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina necesaria.
10. La amina necesaria puede prepararse de manera análoga a la síntesis descrita en la nota al pie 8.
11. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters Atlantis dC18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,05 % en agua (v/v); Fase móvil B: ácido trifluoroacético al 0,05 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente:

5,0% al 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto.
12. Se hizo reaccionar 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 8) con ácido metilborónico y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) para generar 2,4-dimetil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo; la eliminación hidrogenolítica del grupo protector proporcionó la 2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina necesaria.
13. En este caso, el grupo protector benciloxicarbonilo se retiró a través del uso de yoduro de trimetilsililo.
14. Este Ejemplo se preparó usando una mezcla de C50 y C49. Los isómeros del producto final se separaron por HPLC (Columna: Chiralcel OJ-H; Fase móvil: 3:1 de dióxido de carbono/metanol). El Ejemplo 44 era el primer isómero de elución. La regioquímica se asignó como se muestra, a base de experimentos NOE.
15. Los datos de RMN se obtuvieron sobre la base libre, antes de la generación de la sal clorhidrato.
16. La etapa final en la síntesis se realizó en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.
17. Las dos etapas finales en este caso se realizaron en un reactor de microondas a 150 °C. El catalizador usado en la etapa final era [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), y el rendimiento total para estas dos etapas era menor del 5 %.
18. La amina en este caso puede prepararse por el procedimiento de B. T. Shireman y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008,
18, 2103-2108, seguido de la eliminación del grupo *terc*-butoxicarbonilo.
19. Condiciones para HPLC analítica. Columna: Waters XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,03 % en agua (v/v); Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,03 % en acetonitrilo (v/v); Gradiente: 5,0% al 95% de B, lineal durante 4,0 minutos; Caudal: 2 ml/minuto).
20. La etapa final se realizó a través de una condensación usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno.

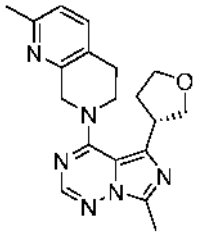
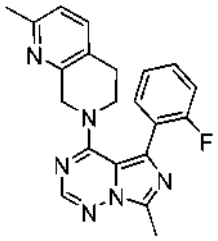
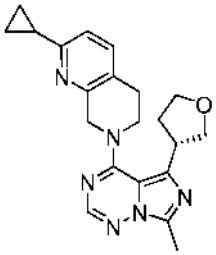
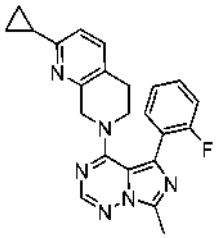
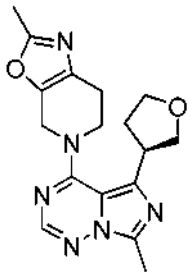
Tabla 7. Estructuras, Procedimiento de preparación y datos fisicoquímicos para los Ejemplos 65 - 175.

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM *m/z* $[M+H]^+$
65		**C6**[1]	361,2
66		**C6**[1]	391,1

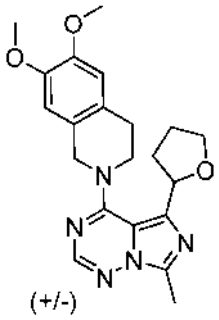
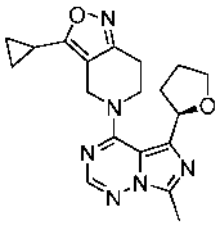
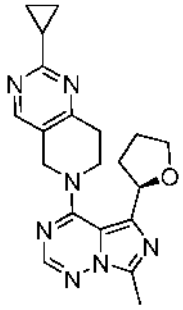
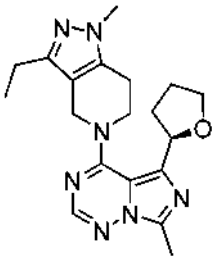
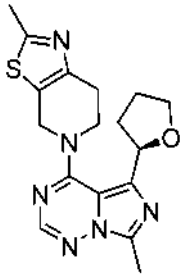
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
67		**C6**[1,2]	404,2
68		**C6**[1,3]	391,1
69		**C6**[1]	391,2
70		Ejemplo 6	367,3
71		**C6**[1]	391,0

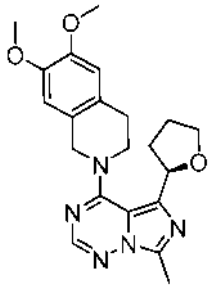
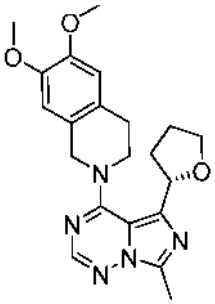
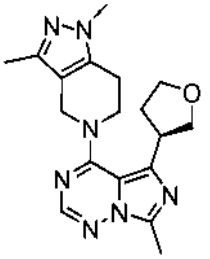
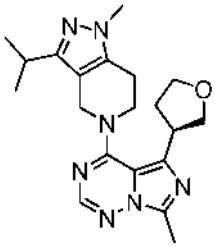
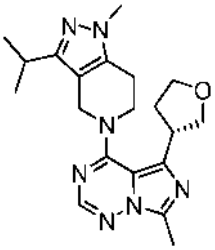
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
72		Ejemplo 6	351,1
73		Ejemplo 6; **C6**	375,1
74		Ejemplo 6[4]	377,1
75		Ejemplo 6; **C6**[4]	401,0
76		Ejemplo 10**; C16**	341,1

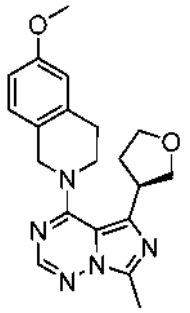
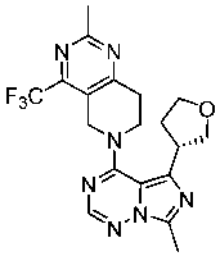
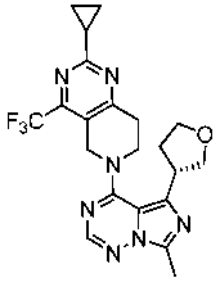
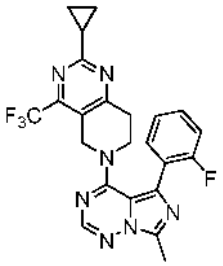
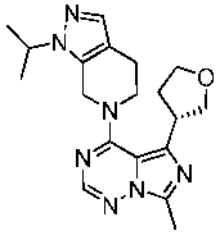
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
77		**C54**[5,6]	396,0
78		**C57**[7], **C30**[5]	367,1
79		**C57**[7,5]	378,2
80		**C57**[7,5,8]	368,2
81		**C57**[7,5]	357,1

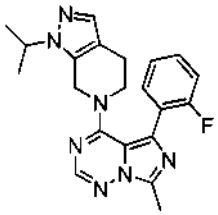
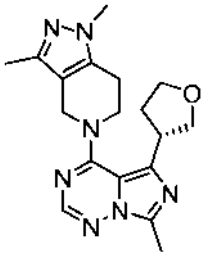
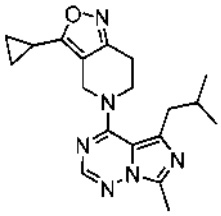
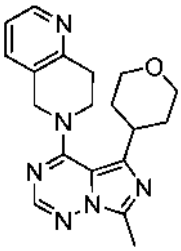
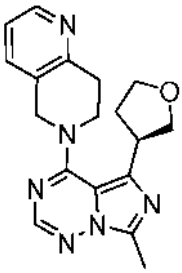
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
82		**C57**[7,5]	396,2
83		**C56**[7,5,6]	396,2
84		Ejemplo 10; **C16**[8]	354,1 (IQPA)
85		Ejemplo 10; **C16**[8]	382,1 (IQPA)
86		Ejemplo 10; **C17**[8]	382,1 (IQPA)

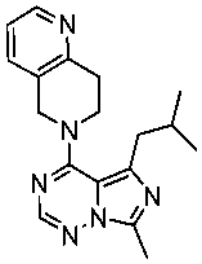
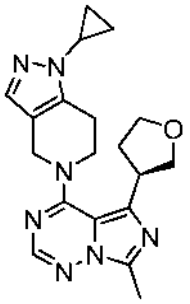
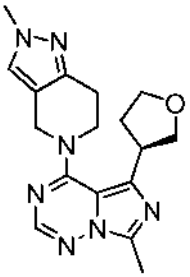
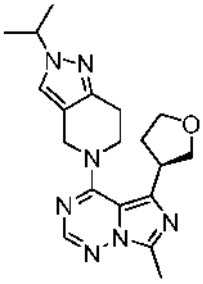
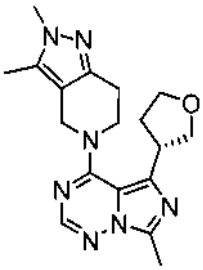
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
87		Ejemplo 10; **C16**	366,1 (IQPA)
88		Ejemplo 6[9]	420,1
89		Ejemplo 6[9]	446,1
90		Ejemplo 6; **C6**[9]	470,0
91		Ejemplo 2; **C17**	368,2

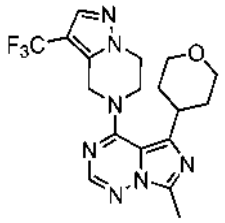
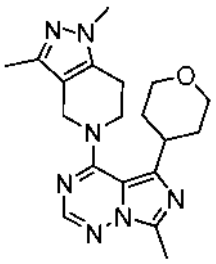
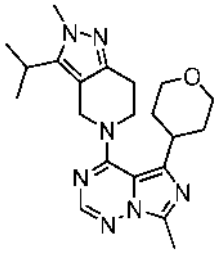
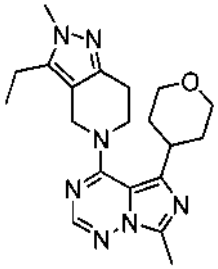
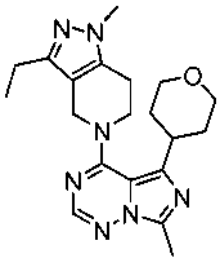
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
92		Ejemplo 2	392,2
93		Ejemplo 10; **C17**[8]	354,4
94		Ejemplo 10; **P3, C30**	353,1
95		Ejemplo 10; **P2**	351,1
96		Ejemplo 3; **C16**	336,7 (IQPA)

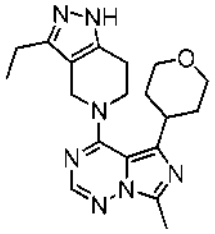
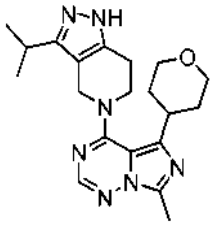
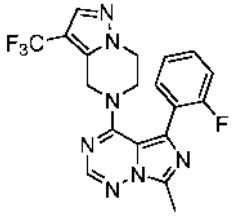
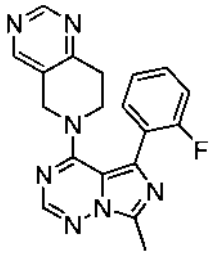
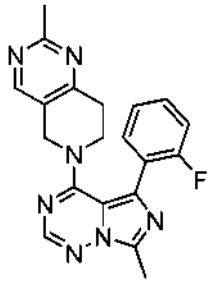
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
97		Ejemplo 3; **P3**	322,8 (IQPA)
98		Ejemplo 10**; C16**[10]	366,1 (IQPA)
99		Ejemplo 10; **C16**	340,2 (IQPA)
100		Ejemplo 10**; C16**[11]	368,3 (IQPA)
101		**C15**[12,8]	354,2

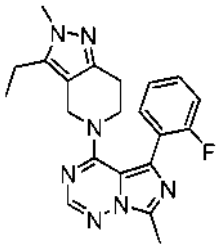
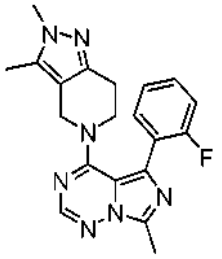
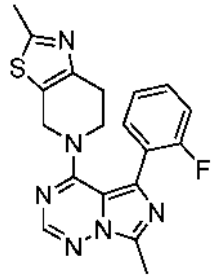
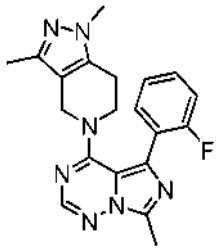
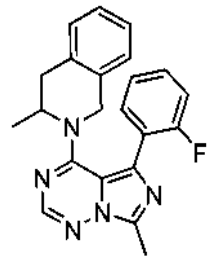
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
102		Procedimiento A; **P2, P1**	408,1
103		Procedimiento A; **P2**[8]	368,2
104		Procedimiento A; **P2**[8]	396,2
105		Procedimiento A; **P2**[8]	382,2
106		Ejemplo 10; **P2**[8]	382,2 (IQPA)

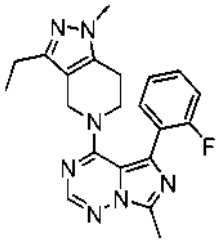
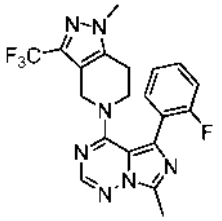
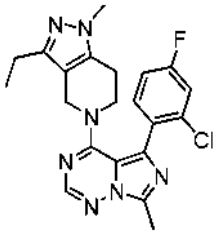
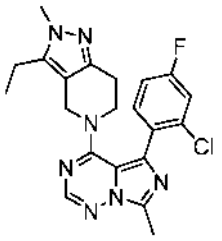
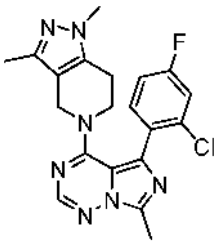
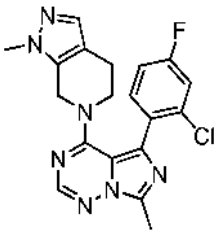
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
107		Procedimiento A; **P2**[8]	368,2
108		Procedimiento A; **P2**[8]	382,2
109		Procedimiento C**; C6, P1**	418,2
110		Procedimiento C; **C6**	362,1
111		Ejemplo 2	376,4

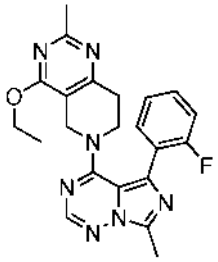
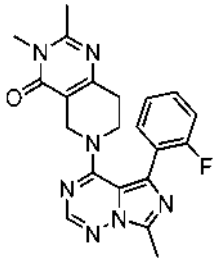
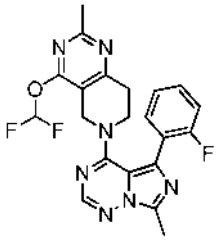
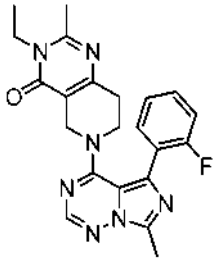
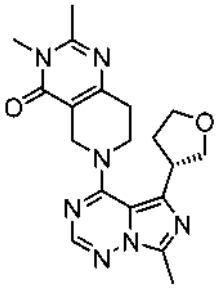
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
112		Procedimiento C; **C6**[8]	392,2
113		Procedimiento C**; C6**[8]	378,2
114		Procedimiento C; **C6**	381,2
115		Procedimiento C; **C6**[8]	378,2
116		Procedimiento C; **C6**	374,2

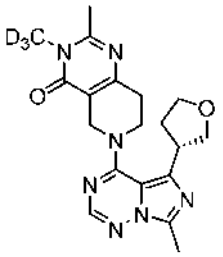
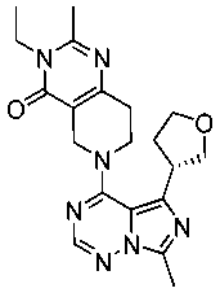
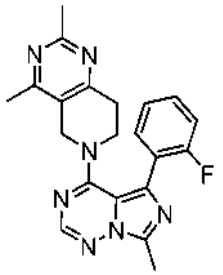
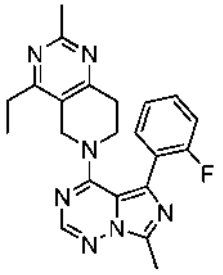
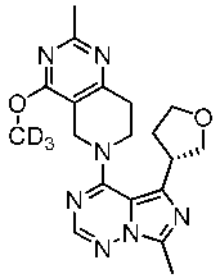
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
117		Procedimiento C; **C6**[8]	392,2
118		Ejemplo 6; **C6**[8]	432,2
119		Procedimiento C[13,8]	426,1, 428,1
120		Procedimiento C[13,8]	426,1, 428,1
121		Procedimiento C[13,8]	412,1, 414,1
122		Procedimiento C; **C9**[13]	398,1, 400,1

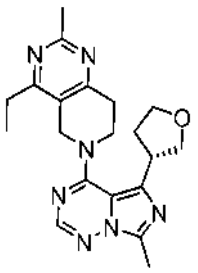
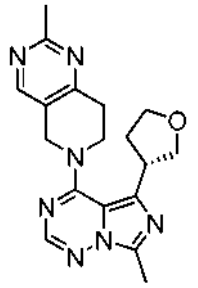
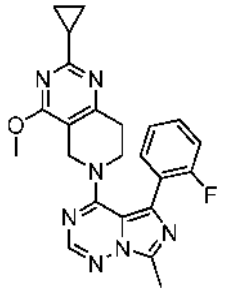
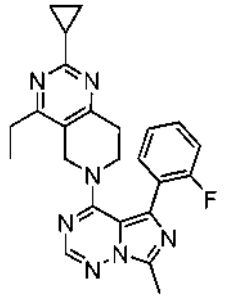
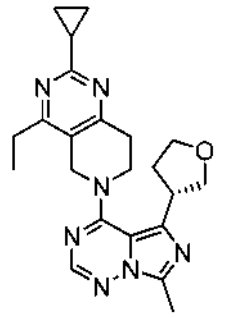
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
123		Procedimiento B; **C6**[14]	420,1
124		Procedimiento B; **C6**[15]	406,1
125		Procedimiento B; **C6**[16]	442,1
126		Procedimiento B; **C6**[15]	420,1
127		Procedimiento B; **C17**[15]	382,1

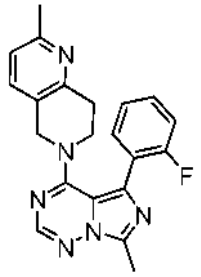
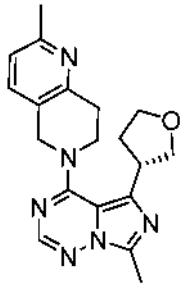
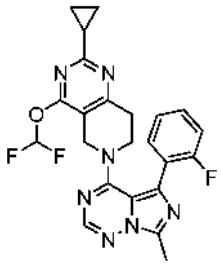
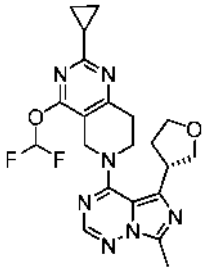
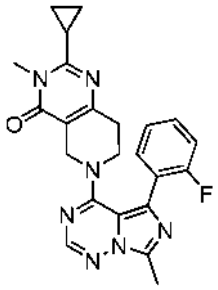
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
128		Procedimiento B; **C17**[15]	385,2
129		Procedimiento B; **C17**[15]	396,1
130		Procedimiento B; **C6**[17]	390,2
131		Procedimiento B**; C6**[18]	404,2
132		Procedimiento B**; C17**[14]	385,3

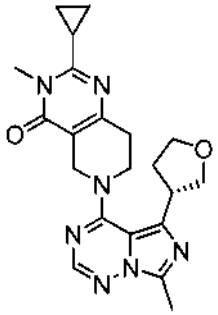
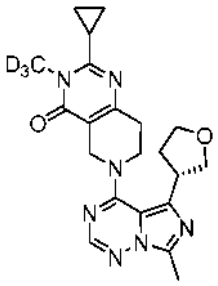
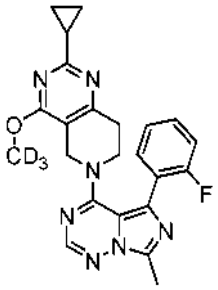
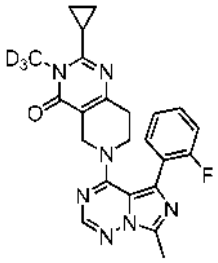
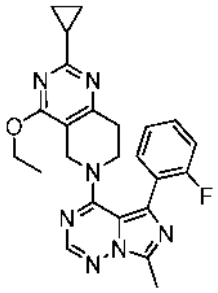
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
133		Procedimiento B; **C17**[18]	380,3
134		Ejemplo 2; **C17**	352,2
135		Ejemplo 2; **C6**[14]	432,1
136		Ejemplo 2**; C6**[19]	430,2
137		Ejemplo 2**; C17**[19]	406,3

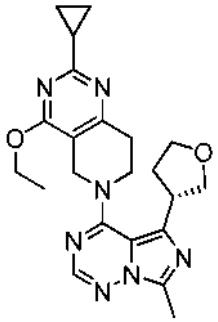
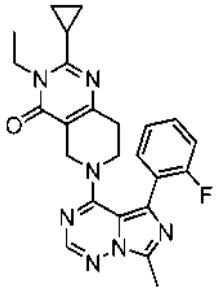
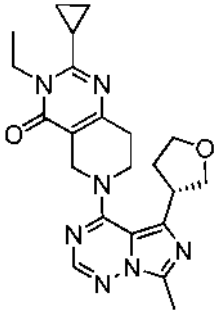
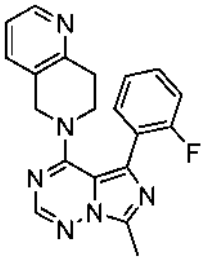
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
138		Ejemplo 2; **C6**	375,3
139		Ejemplo 2**; C17**	351,3
140		Ejemplo 2**; C6**[16]	468,1
141		Ejemplo 2**; C17**[16]	444,3
142		Ejemplo 2**; C6**[15]	432,1

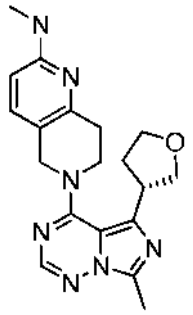
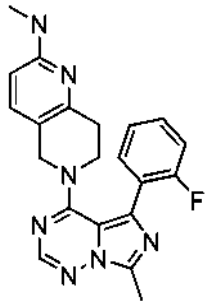
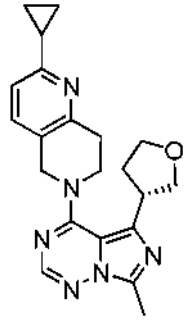
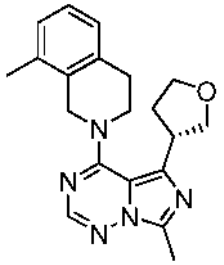
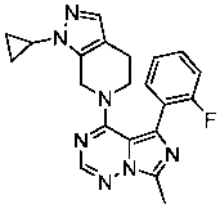
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
143		Ejemplo 2; **C17**[15]	408,2
144		Ejemplo 2**; C17**[15]	411,1
145		Ejemplo 2**; C6**[15]	435,1
146		Ejemplo 2**; C6**[15]	435,1
147		Ejemplo 2**; C6**[15]	446,1

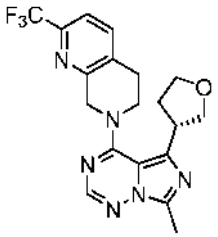
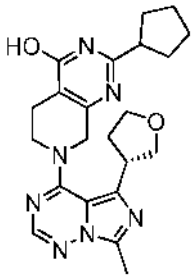
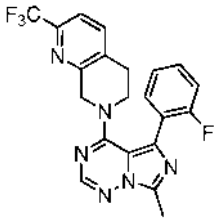
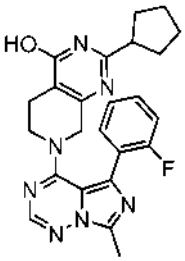
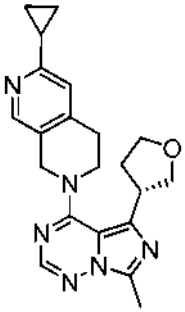
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
148		Ejemplo 2; **C17**[15]	422,1
149		Ejemplo 2; **C6**[15]	446,1
150		Ejemplo 2; **C17**[15]	422,1
151		Ejemplo 2; **C6**	361,1

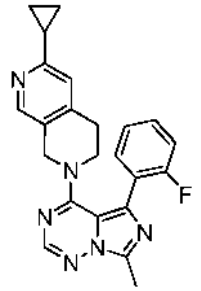
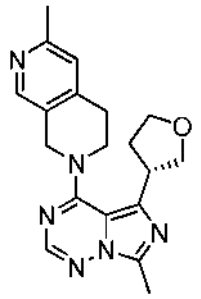
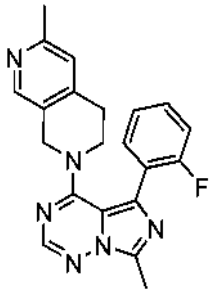
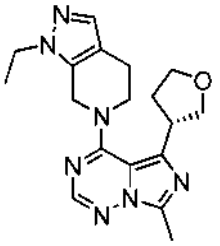
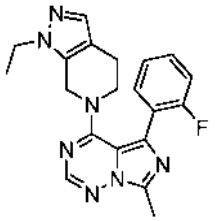
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
152		**C17**[1,20]	366,2
153		**C6**[1,20]	390,1
154		**C17**[1,21]	377,2
155		Ejemplo 2; **C17**	350,3
156		**C6, C27**[1]	390,1

(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
157		Ejemplo 2; **C17**	405,1
158		Ejemplo 2; **C17**[14]	422,1
159		Ejemplo 2**; C6**	429,0
160		Ejemplo 2**; C6**[14]	446,1
161		Ejemplo 2**; C17**[21]	377,1

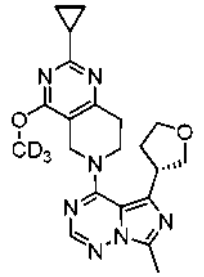
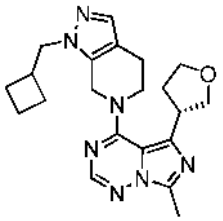
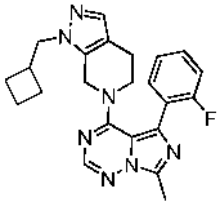
(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
162		Ejemplo 2; **C6**[21]	401,0
163		Ejemplo 2; **C17**[21]	351,1
164		Ejemplo 2; **C6**[21]	375,0
165		Ejemplo 2**; C17**	354,1
166		Ejemplo 2; **C6**	378,0

(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
167		Ejemplo 6; **C17**[22]	354,1
168		Ejemplo 6**; C6**[22]	378,0
169		Ejemplo 2**; C17**	382,1
170		Ejemplo 6**: C17**[23]	408,1
171		Ejemplo 6; **C17**	338,2
172		Ejemplo 1; **C6**	378,2

(continuación)

Ejemplo Número	Estructura	Procedimiento de preparación; Fuente de materiales de partida no comerciales	CLEM m/z [M+H]+
173		Ejemplo 2; **C17**[15]	411,1
174		Ejemplo 2**; C17**	394,2
175		Ejemplo 2**; C6**	418,3

1. El acoplamiento final se realizó usando carbonato de cesio en dimetilsulfóxido a 50 °C.
2. Se preparó *N,N*-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina a través de la reacción de 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina con dimetilamina, seguido de hidrogenación para retirar el grupo protector.
3. Véase la nota al pie 5 en la Tabla 6.
4. Se sometió 2-cloro-1,7-naftiridina a una reacción de Suzuki con ácido ciclopropilborónico; el producto se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, y después se redujo con borohidruro sódico para proporcionar 7-bencil-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina. La eliminación del grupo protector con carbonocloridato de 1-cloroetilo proporcionó 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina.
5. El acoplamiento se realizó en un reactor de microondas usando *N,N*-diisopropiletilamina en acetonitrilo.
6. La 7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3H)-ona se convirtió en el triazol correspondiente con oxicloruro de fósforo.
7. La estereoquímica absoluta de este intermedio o su precursor se asignó arbitrariamente.
8. La cadena lateral amina se preparó, o podía prepararse, de acuerdo con el procedimiento general de W. T. Ashton y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2253-2258.
9. La reacción de 4-oxo-3-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo con la amidina apropiada seguido de la eliminación del grupo protector, proporcionó la 2-subescala-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina.
10. Una mezcla de **C46** y **C47** se desprotegió y se usó en la síntesis de este Ejemplo. Los regioisómeros del producto final se separaron por cromatografía sobre gel de sílice.
11. Se condensó (3*E*)-3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo con propan-2-il-hidrazina; la eliminación del grupo protector proporcionó 2-(propan-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina.
12. La etapa final se realizó a través de una condensación usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y *N,N*-diisopropiletilamina.
13. Se preparó 5-(2-Cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina de manera similar a **C6** en el Ejemplo 1, empleando 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona.
14. El 4-hidroxi-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo, que puede prepararse usando el procedimiento general de E. Kretzschmar y P. Meisel, Pharmazie 1988, 43, 475-476, en 4-cloro-2-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo a través del tratamiento con oxicloruro de fósforo. El desplazamiento de cloruro con el alcóxido sódico apropiado se siguió de la eliminación hidrogenolítica del grupo protector, proporcionando la 4-alcoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina necesaria. Los compuestos

relacionados con otros grupos alquilo en la posición 2 pueden prepararse de manera similar.
15. El 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 14) se hizo reaccionar con carbonato de cesio y el haluro de alquilo apropiado; la eliminación de benciloxicarbonilo proporcionó la amina necesaria.
16. El 4-hidroxi-2-alquil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo (véase la nota al pie 14) se hizo reaccionar con cloro(difluoro)acetato sódico y carbonato de cesio, seguido de la eliminación del grupo protector, para proporcionar la amina.
17. Véase la nota al pie 12 en la Tabla 6.
18. 4-Oxo-3-propanoilpiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado de manera similar a **C28** en el Ejemplo 6, se condensó con clorhidrato de etanimidamida; la desprotección proporcionó la 4-etil-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina necesaria.
19. 4-cloro-2-ciclopropil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-6(5H)-carboxilato de bencilo, que se fabricó usando la ruta general descrita en la nota al pie 14, se hizo reaccionar con bromuro de etilmagnesio en catálisis de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroníquel (II). Tras la desprotección, la 2-ciclopropil-4-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina necesaria se aisló.
20. 6-Bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina se hizo reaccionar con metilamina; la desprotección proporcionó *N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina.
21. Una reacción de Suzuki entre 6-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina y el ácido borónico apropiado, seguido de desprotección, proporcionó la 2-sustituida-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina. Se empleó una química similar para otros regioisómeros.
22. Véase la nota al pie 3 en la Tabla 6.
23. Se alquiló 1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina con 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano, después se redujo a través de hidrogenación sobre óxido de platino (IV) para proporcionar 1-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina.

Ejemplo 176

Inhibición de la actividad enzimática de PDE10

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

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

Preparación de enzima de [1]rata:

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

Preparación de enzima [2]humana:

La secuencia codificante de PDE10A humana (aminoácidos 21 a 797 de la secuencia con el número de acceso NP_001124162.1) se sintetizó usando optimización de codones para la expresión de insectos, y se clonó en el vector de expresión de baculovirus pFastBac (Invitrogen) diseñado para incluir una etiqueta de afinidad His6 al terminal N, a fin de facilitar la purificación, como se describe en Seeger, T.F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. El bácmido recombinante se aisló y se usó para transfectar células de insecto sf9 para generar una reserva vírica. Para generar la pasta celular para la purificación, se infectaron células sf21 con la reserva de virus, y las

células se recolectaron 72 horas después de la infección, como se describe en Seeger, T.F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. La pasta celular de insectos se liso y, después de la centrifugación, el sobrenadante se sometió a cromatografía en agarosa Ni-NTA (Qiagen), como se describe en Seeger, T.F. y col., Brain Research 985 (2003) 113-126. Las fracciones de elución de agarosa Ni-NTA que contenían PDE10A se sometieron a cromatografía en Superdex 200 (GE Healthcare Life Sciences) en Tris HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 10 %, TCEP 2 mM, benzamidina 1,5 mM, inhibidores de proteasa libres de EDTA (Roche), y E-64 5 µM.

Se obtuvieron lo siguientes resultados:

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

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
1	4,23[b]	5,93[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
2	2,95[b]	3,28	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
3	0,607[b]	0,785[b]	7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
4	0,205	0,0386	8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
5	0,299	0,427	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
6	0,364[b]	0,406[b]	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
7	8,44	N.D.[d]	6-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
8	2,36[b]	3,41[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
9	0,892[c]	1,14[b]	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
10	0,560[b]	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*[1,2,4]triazina
11	0,174[b]	0,265	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
12	0,194[b]	0,257[b]	4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*[1,2,4]triazina
13	N.D.	7,59[b]	7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-[1,2,4]triazina
14	1,62	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal clorhidrato
15	0,716[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina sal clorhidrato
16	6,55	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, sal clorhidrato
17	<0,240	N.D.	7,8-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
18	0,147[b]	0,486[b]	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]tiazina, sal clorhidrato
19	2,04[b]	2,75	2-metoxi-7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
20	1,72[b]	2,51[b]	4-[(4S)-1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
21	0,510[b]	0,876[b]	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
22	5,20	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidrofurano-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, sal clorhidrato
23	<5,55[b]	2,53	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)- 5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal clorhidrato
24	<3,29[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
25	1,12	1,41	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
26	<2,26[b]	N.D.	4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
27	0,617	0,891	2-metoxi-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
28	0,236	0,582	8-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
29	0,307	0,384[b]	3-metoxi-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
30	3,52	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il]-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
31	3,73[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
32	3,74[b]	N.D.	4-(3-etil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
33	23,3	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
34	16,5	N.D.	7-metil-4-(3-metil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
35	0,123[b]	0,275	4-etoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
36	0,440	N.D.	4-(difluorometoxi)-2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
37	0,177	0,277	4-metoxi-2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
38	1,78	2,92	2,4-dimetil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
39	0,193[b]	N.D.	2-ciclopropil-4-metoxi-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
40	0,442	0,98	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
41	<0,175	N.D.	2-ciclopropil-4-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
42	<3,23	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
43	0,465[b]	N.D.	5-(2-fluorofenil)-4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
44	0,102[b]	0,11	4-(3-ciclopropil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
45	3,84	N.D.	4-(3-isopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidrofurano-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal clorhidrato
46	1,98	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
47	0,758[b]	1,42	6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
48	<1,00	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
49	2,70	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-(3-metoxifenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
50	2,25	3,27	7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H)*-il]imidazo[5,1-f|[1,2,4]triazina
51	13,5	N.D.	6,7-dicloro-2-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
52	0,101[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol, sal trifluoroacetato
53	1,79	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
54	4,52	N.D.	4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
55	2,19	N.D.	2-ciclopropil-6-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-f|[1,2,4]triazin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
56	5,34	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-f|[1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, sal clorhidrato

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
57	0,364[b]	13,8	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, sal clorhidrato
58	<1,16	1,12[b]	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-f|[1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal clorhidrato
59	3,10[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
60	1,35[b]	N.D.	7,8-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
61	<3,52[b]	N.D.	2-ciclopropil-6-[7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
62	3,87[b]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(2-metilfenil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
63	133[b]	N.D.	6-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina, sal clorhidrato
64	1,18	N.D.	2-(5-isobutil-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
65	2,98	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
66	2,60	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
67	0,325	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N,N*-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina
68	0,895	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
69	7,30	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
70	1,52[b]	1,95	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
71	3,41	5,77[b]	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
72	0,255	0,539[b]	2-metil-7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
73	6,81	N.D.	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
74	0,0896	0,211	2-ciclopropil-7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
75	3,56	6,03	2-ciclopropil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
76	22,9	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
77	30	N.D.	6,7-dimetoxi-2-[7-metil-5-(tetrahidrofurano-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
78	3,89[c]	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
79	11,2[c]	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
80	17,6[c]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
81	9,73[c]	N.D.	7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
82	37,2[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
83	29,7[c]	N.D.	6,7-dimetoxi-2-{7-metil-5-[(2S)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
84	8,10	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
85	0,556[b]	0,182	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
86	0,132[b]	0,0444	7-metil-4-[1-metil-3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
87	1,26[c]	N.D.	6-metoxi-2-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
88	1,56	3,64	2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
89	0,561	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
90	3,09	4,55[c]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
91	0,793[c]	0,61[b]	7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
92	0,997[c]	0,664	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-(propan-2-il)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
93	0,761[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
94	2,89	N.D.	4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
95	10,1	8,82	6-[7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
96	5,20	4,8	6-{7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
97	9,05[c]	N.D.	6-[7-metil-5-(2-metilpropil)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
98	11,6[b]	N.D.	4-(1-ciclopropil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
99	6,52	N.D.	7-metil-4-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
100	23,0	N.D.	7-metil-4-[2-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-5-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
101	0,283	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
102	3,94	N.D.	7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H)*-il]imidazo[5,1-(|[1,2,4]triazina
103	5,13[b]	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
104	1,08[b]	N.D.	7-metil-4-[2-metil-3-(propan-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
105	1,88[b]	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
106	1,44[b]	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
107	0,959[b]	N.D.	4-(3-etil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
108	0,902	N.D.	7-metil-4-[3-(propan-2-il)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
109	1,73	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[3-(trifluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4*H)*-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
110	20,0	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
111	6,85[b]	18,6	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
112	0,147	N.D.	4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
113	0,638	N.D.	4-(2,3-dimetil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
114	1,49	N.D.	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(2-metil-6,7-dihidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
115	0,834	N.D.	4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
116	8,01[c]	N.D.	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
117	0,336	N.D.	4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
118	0,943[b]	1,28[b]	5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
119	0,519	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
120	0,233	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(3-etil-2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
121	1,35	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,3-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
122	2,65	N.D.	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
123	1,43	N.D.	4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
124	2,71	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,3-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
125	6,4	N.D.	4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
126	1,19	N.D.	3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
127	0,484	N.D.	2,3-dimetil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
128	0,367	1,62	2-metil-3-($^2H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
129	0,0998	N.D.	3-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
130	1,65	2,34	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
131	0,456	0,573	4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5, 1-*f*][1 ,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
132	0,174	0,346	2-metil-4-[($^1H_3$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
133	0,370	0,625	4-etil-2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
134	2,44	4,51	2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
135	1,04	1,00[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
136	0,265	N.D.	2-ciclopropil-4-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
137	0,095[b]	0,0777[b]	2-ciclopropil-4-etil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
138	0,49	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
139	0,270	0,279[b]	2-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
140	1,50	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
141	0,142	N.D.	2-ciclopropil-4-(difluorometoxi)-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
142	0,815	1,31[b]	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
143	0,106	0,219	2-ciclopropil-3-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
144	0,0837	N.D.	2-ciclopropil-3-($^2H_3$)metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
145	0,541	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-4-[($^2H_3$)metiloxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidina
146	1,14	N.D.	2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-3-($^2H_3$)metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
147	9,98	N.D.	2-ciclopropil-4-etoxi-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
148	0,125	0,166	2-ciclopropil-4-etoxi-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
149	0,497	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
150	0,0697	N.D.	2-ciclopropil-3-etil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4(3*H)*-ona
151	1,01	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
152	<0,13[b]	0,333	*N*-metil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina
153	0,436	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2-amina
154	0,144	N.D.	2-ciclopropil-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina
155	0,171	N.D.	8-metil-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina
156	0,905	1,00	4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

(continuación)

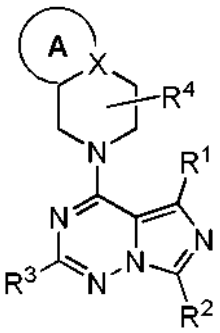
Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
157	0,196	0,295	7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-il}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
158	0,227	N.D.	2-ciclopentil-7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
159	9,70	21,2	7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina
160	3,76	N.D.	2-ciclopentil-7-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-ol
161	0,163	0,468	6-ciclopropil-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-f[1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
162	2,16	5,21	6-ciclopropil-2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
163	1,19	1,78	6-metil-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
164	3,32	5,92	2-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina
165	0,766	1,02	4-(1-etil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
166	0,435	0,801	4-(1 -etil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
167	4,47	4,11[b]	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
168	6,10	3,96	4-(1,4-dimetil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
169	0,367[c]	0,755[b]	7-metil-4-[1-(2-metilpropil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
170	1,94[c]	2,55[b]	7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]-4-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
171	2,55	N.D.	6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*b*]pirazina
172	11,3	N.D.	6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ol
173	0,136	N.D.	2-ciclopropil-4-[($^2H_3$)metiloxi]-6-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina
174	0,359	0,345	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina
175	0,878	1,94	4-[1-(ciclobutilmetil)-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il]-5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina

(continuación)

Ejemplo Número	CI_{50} PDE10 de rata (nm)[a]	CI_{50} PDE10 A humano (nm)[a]	Nombre IUPAC
a. Los valores representan la media geométrica de 2-4 determinaciones, a menos que se indique otra cosa. b. El valor representa la media geométrica de ≥5 determinaciones. c. El valor representa una determinación individual. d. N.D. significa no determinado			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un arilo (C_6-C_{10}) o un resto heteroarilo de 5 a 10 miembros, en la que dicho resto arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_6, oxo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, halo, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R^5, -C(O)-OR^5, -alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6), un resto heterocíclico de 4 a 6 miembros, fenilo, y bencilo;
X se representa por N o C;
R^1 se representa por alquilo C_1-C_6, arilo (C_6-C_{10}) o un resto heterocíclico de 5 a 6 miembros, en la que dicho resto alquilo, arilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, hidroxi, ciano, -NR^5R^6, -C(O)-NR^5R^6, -NH-C(O)R_5, y -C(O)-OR^5,
cada uno de R^2 y R^3 se representa independientemente por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido;
R^4, si está presente, se representa opcionalmente por hasta 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en flúor, hidroxi, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y;
cada uno de R^5 y R^6 se representa opcional e independientemente por hidrógeno o alquilo C_1-C_6.

2. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 en la que R^2 es metilo.

3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que R^3 es hidrógeno.

4. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en el que R^1 se representa por fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido.

5. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho anillo de fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, flúor, metoxi, y cloro.

6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en el que R^1 es tetrahidrofurano.

7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6 en el que dicho tetrahidrofurano está sin sustituir.

8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, 2, o 3 en el que R^1 es tetrahidropirano.

9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho tetrahidropirano está sin sustituir.

10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un anillo de fenilo.

11. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que A, junto con X y el átomo de carbono al que está unido, forma un resto heteroarilo.

12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho resto heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno.

13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho resto heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridina, piridazina, pirimidina, y pirazina.

14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho resto heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, y tiazol.

15. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 10 en el que dicho anillo de fenilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro, flúor, 2-fluoroetoxi, ciano, -C(O)-OH, -C(O)-NH_2, y trifluorometilo.

16. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 11 en el que dicho heteroarilo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, metoxi, isopropilo, ciclopropilo, oxo, hidroxi, etoxi, fenilo, 2-trifluoroetilo, dimetilamino, ciclobutilmetilo, metilamino, y ciclopentilo.

17. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en el que R^4 está ausente.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

i) 4-(3-ciclopropil-6,7-dihidro[1,2]oxazolo[4,3-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
ii) 4-(2-ciclopropil-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
iii) 4-(3-ciclopropil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
iv) 2-ciclopropil-6-[5-(2-fluorofenil)-7-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidina,
v) 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
vi) 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
vii) 5-(2-fluorofenil)-7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
viii) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,
ix) 4-(1-ciclopropil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, y;
x) 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 7-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 7-metil-4-(1-metil-1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il)-5-[(2R)-tetrahidrofurano-2-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-(2-fluoroetoxi)-7-metoxi-2-{7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(2-ciclopropil-6,7-dihidro[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-5(4*H)*-il)-7-metil-5-[(3S)-tetrahidrofurano -3-il]imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 en asociación con uno, o más, excipientes farmacéuticos.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de psicosis, enfermedad de

Parkinson, demencias, enfermedad de Huntington, trastorno obsesivo compulsivo, discinesia tardía, corea, depresión, trastornos del estado de ánimo; impulsividad, adición de fármacos, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHC), depresión con estados parkinsonianos, cambios de personalidad con enfermedad de caudado o putamen, demencia y manía con enfermedades de caudado o y palidales y compulsiones con enfermedad palidal.

26. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25 en el que la enfermedad es enfermedad de Huntington.