

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 671**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2016 PCT/EP2016/058910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2016 WO16170064**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2016 E 16718324 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 3286194**

54 Título: **Imidazotriazinonas como inhibidores de PDE1**

30 Prioridad:

22.04.2015 DK 201500250
04.04.2016 DK 201600201

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2020

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

KEHLER, JAN;
RASMUSSEN, LARS, KYHN;
LANGGÅRD, MORTEN;
JESSING, MIKKEL;
VITAL, PAULO, JORGE, VIEIRA y
JUHL, KARSTEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 765 671 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

Imidazotriazinonas como inhibidores de PDE1

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la enzima PDE1 y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar trastornos usando los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

10 A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones en su totalidad. Las descripciones de estas publicaciones se incorporan en el presente documento por referencia en esta solicitud para describir más completamente el estado de la técnica al que pertenece esta invención.

15 Los nucleótidos cíclicos (cN), adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y guanosín monofosfato cíclico (cGMP) segundos mensajeros desempeñan un papel importante en la cascada de transducción de señales intracelulares, regulando las proteínas quinasas dependientes de cN (PKA y PKG), EPAC (proteína de intercambio activada por cAMP), fosfoproteína fosfatasas y/o canales de cationes activados por cN. En las neuronas, esto incluye la activación de quinasas dependientes de cAMP y cGMP y la posterior fosforilación de proteínas involucradas en la regulación aguda de la transmisión sináptica, así como en la diferenciación y supervivencia neuronales. Las concentraciones intracelulares de cAMP y cGMP están estrictamente reguladas por la velocidad de biosíntesis por las ciclasas y por la velocidad de degradación mediante fosfodiesterasas (PDE, EC 3.1.4.17). Las PDE son hidrolasas bimetálicas que inactivan cAMP/cGMP mediante hidrólisis catalítica del enlace 3'-éster, formando el 5'-monofosfato inactivo. Dado que las PDE proporcionan los únicos medios para degradar los nucleótidos cíclicos cAMP y cGMP en las células, las PDE desempeñan un papel esencial en la señalización de nucleótidos cíclicos. Las actividades catalíticas de las PDE proporcionan la descomposición de los cN en un espectro de concentraciones de cN en todas las células, y sus variados mecanismos reguladores posibilitan la integración y la interferencia con innumerables vías de señalización. Las PDE particulares se dirigen a compartimentos discretos dentro de las células donde controlan el nivel de cN y esculpen los microentornos para una variedad de señalosomas de cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690).

20 Basándose en la especificidad de sustrato, las familias de PDE pueden dividirse en tres grupos: 1) Las PDE específicas de cAMP, que incluyen PDE4, PDE7 y PDE8, 2) las enzimas selectivas de cGMP PDE5 y PDE9, y 3) las PDE de sustrato dual, PDE1, PDE2, PDE3, así como PDE10 y PDE11.

25 La PDE1, anteriormente llamada PDE estimulada por calmodulina (CaM-PDE), es única porque se regula de manera dependiente de Ca^{2+} mediante calmodulina (CaM, una proteína de unión a Ca^{2+} de 16 kDa) complejada con cuatro Ca^{2+} (para una revisión, Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount y Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Por lo tanto, la PDE1 representa un enlace regulador interesante entre los nucleótidos cíclicos y el Ca^{2+} intracelular. La familia PDE1 está codificada por tres genes: PDE1A (mapeado en el cromosoma humano 2q32), PDE1B (ubicación del cromosoma humano, hcl: 12q13) y PDE1C (hcl: 7p14.3). Tienen promotores alternativos y dan lugar a una multitud de proteínas mediante corte y empalme alternativo que difieren en sus propiedades reguladoras, afinidades de sustrato, actividades específicas, constantes de activación para CaM, distribución tisular y pesos moleculares. Se identifican más de 10 isoformas humanas. Sus pesos moleculares varían entre 58 y 86 kDa por monómero. El dominio regulador N-terminal que contiene dos dominios de unión Ca^{2+} /CaM y dos sitios de fosforilación diferencian sus proteínas correspondientes y modulan sus funciones bioquímicas. PDE1 es una PDE de sustrato dual y el subtipo PDE1C tiene la misma actividad hacia cAMP y cGMP ($K_m \approx 1-3 \mu M$), mientras que los subtipos PDE1A y PDE1B tienen preferencia por cGMP (K_m para cGMP $\approx 1-3 \mu M$ y para cAMP $\approx 10-30 \mu M$).

30 Los subtipos de PDE1 están altamente enriquecidos en el cerebro y se encuentran especialmente en el cuerpo estriado (PDE1B), el hipocampo (PDE1A) y la corteza (PDE1A) y esta localización se conserva en todas las especies (Amy Bernard *et al.* *Neuron* 2012, 73, 1083-1099). En la corteza, PDE1A está presente principalmente en las capas corticales profundas 5 y 6 (capas de salida), y se usa como un marcador de especificidad para las capas corticales profundas. Los inhibidores de PDE1 potencian los niveles de los cN segundo mensajero conduciendo a una excitabilidad neuronal potenciada.

35 Por lo tanto, la PDE1 es una diana terapéutica para la regulación de las vías de señalización intracelular, preferiblemente en el sistema nervioso y los inhibidores de PDE1 pueden potenciar los niveles de los segundos mensajeros cAMP/cGMP conduciendo a la modulación de procesos neuronales y a la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal, factores neurotróficos y moléculas neuroprotectoras. Estas propiedades de potenciación de la plasticidad neuronal junto con la modulación de la transmisión sináptica hacen a los inhibidores de PDE1 buenos candidatos como agentes terapéuticos en muchas afecciones neurológicas y psiquiátricas. La evaluación de inhibidores de PDE1 en modelos animales (para revisiones, véanse, por ejemplo, Blokland *et al.* *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22 (4), 349-354; y Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5 (feb.), 21) han

5 sugerido el potencial para el uso terapéutico de inhibidores de PDE1 en trastornos neurológicos, como por ejemplo las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y en trastornos psiquiátricos como, por ejemplo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de piernas inquietas, depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). También ha habido solicitudes de patente reivindicando que los inhibidores de PDE1 son útiles en enfermedades que pueden aliviarse mediante la potenciación de la señalización de progesterona, tal como la disfunción sexual femenina (por ejemplo, el documento WO 2008/070095).

El documento WO2012/040230 (Envivo Pharmaceuticals, Inc.) describe imidazotriazinonas como inhibidores de PDE9. El documento WO2014/151409 describe compuestos como inhibidores de PDE1.

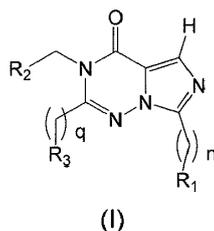
10 Los compuestos de la invención pueden ofrecer alternativas a los tratamientos comercializados actuales para trastornos neurodegenerativos y/o psiquiátricos, tratamientos que no son eficaces en todos los pacientes. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de métodos alternativos de tratamiento de tales enfermedades.

Compendio de la invención

15 Las enzimas PDE1 se expresan en el Sistema nervioso central (SNC), haciendo a esta familia génica una fuente atractiva de nuevas dianas para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que sean inhibidores de PDE1, y como tales sean útiles para tratar trastornos neurodegenerativos y trastornos psiquiátricos. Preferiblemente, dichos compuestos son al menos diez veces más potentes como inhibidores de PDE1 que como inhibidores de PDE9 de manera que, por ejemplo, pueden prevenirse efectos potencialmente no deseados asociados con la inhibición de PDE9.

20 Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

25 R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden sustituirse una o más veces con flúor;

30 R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o R2 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden sustituirse con uno más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o R2 es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo;

R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅, y fenilo; o

R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ sustituido una o más veces con flúor; o

R3 es fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃;

con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo;

35 y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 La referencia al compuesto I incluye la base libre de compuesto I, sales farmacéuticamente aceptables de compuesto I, tal como sales de adición de ácido de compuesto I, mezclas racémicas de compuesto I, o el correspondiente enantiómero y/o isómero óptico de compuesto I, y formas polimórficas y amorfas del compuesto I así como formas tautoméricas del compuesto I. Además, los compuestos de esta invención pueden existir de forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) para su uso en terapia.

5 En una realización, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I), para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como como trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I), y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas, método que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la fórmula (I) a un paciente que lo necesite.

15 **Descripción detallada de la invención**

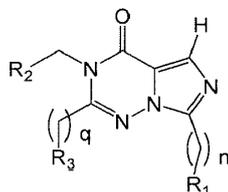
Realizaciones de la invención

20 Se aplica la siguiente notación: una realización de la invención se identifica como E_i, donde i es un número entero que indica el número de la realización. Una realización E_{i'} que especifica una realización específica, una realización E_i enumerada previamente se identifica como E_{i'}(E_i), por ejemplo E₂(E₁) significa "en una realización E₂ de la realización E₁".

Donde una realización es una combinación de dos realizaciones la notación es de manera similar E_{i''}(E_{i'} y E_i), por ejemplo E₃(E₂ y E₁) significa "en una realización E₃ de cualquier realización E₂ y E₁"

Donde una realización es una combinación de más de dos realizaciones la notación es de manera similar E_{i'''}(E_i, E_{i'} y E_{i''}), por ejemplo E₄(E₁, E₂ y E₃) significa "en una realización E₄ de cualquier realización E₁, E₂ y E₃"

25 En una primera realización E₁ la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) (compuesto I):



Compuesto (I)

en donde

n es 0 o 1;

30 q es 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden sustituirse una o más veces con flúor;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahydrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

35 R₂ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden sustituirse con uno más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o

R₂ es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅, y fenilo; o

R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ sustituido una o más veces con flúor; o

40 R₃ es fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃;

con la condición de que R₂ y R₃ no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- E2(E1) n es 0 y q es 0;
- R₁ se selecciona de tetrahidrofurano y tetrahidropirano;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; o
- 5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, y metoxilo;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₅; o
- R₃ es metilo o etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor;
- E3(E1 o E2) n es 0 y R₁ es tetrahidropirano.
- 10 E4(E1 o E2) R₂ es fenilo.
- E5(E1 o E2) R₂ es fenilo sustituido, en donde el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxilo.
- E6(E1 o E2) R₂ es cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado.
- E7(E1 o E2) R₂ es cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado sustituido con metilo.
- 15 E8(E1 o E2) R₂ es alquilo C₁-C₃.
- E9(E1 o E2) R₂ es metilo, etilo o isopropilo.
- E10(E1 o E2) R₂ es tetrahidrofurano.
- E11(E1 o E2) R₂ es tetrahidropirano.
- E12(E1 o E2) n es 0.
- 20 E13(E1 o E2) n es 1.
- E14(E1 o E2) q es 0.
- E15(E1 o E2) q es 1.
- E18(E1 o E2) R₃ es hidrógeno
- E19 (E1 o E2) R₃ es alquilo C₁-C₃
- 25 E20 (E19) R₃ es metilo o etilo
- E21 (E1) R₃ es hidrógeno, metilo o etilo;
- y R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; o
- 30 R₂ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o
- R₂ es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo.
- E22 (E1) Q es 0 y R₃ es bencilo sustituido con metilo;
- y R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofurano y tetrahidropirano; o
- 35 R₂ es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o
- R₂ es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo;
- E23 (E1), el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre los compuestos enumerados en la tabla 1, en forma de la base libre, uno o más tautómeros de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 E24 (E1 a E26) el compuesto tiene un valor de CI50 de PDE1A, PDE1B o PDE1C, determinado tal como se describe en la sección "ensayo de inhibición de PDE1", de 10 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4

micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, tal como 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, tal como 500 nM o menos, tal como 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, tal como 200 nM o menos, tal como 100 nM o menos.

5 E25(E1) el compuesto se selecciona de los compuestos enumerados en la tabla 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

E26(E1 a E25) el compuesto es para su uso como medicamento.

E27 (E1 a E25) una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E26), y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 E28 (E1 a E25) un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E25) para su uso en el tratamiento de trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

15 E29 (E27) la composición farmacéutica es para el tratamiento del trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

20 E30 (E1 a E25) un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un sujeto que padece un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas, método que comprende
25 administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E25).

E31 (E1 a E25) uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones (E1) a (E25) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia (CIAS) u otra enfermedad cerebral como el
30 síndrome de piernas inquietas.

Definiciones

Enzimas PDE1

35 La familia de isozimas PDE1 incluye numerosas isoformas de PDE1 variantes de corte y empalme. Tiene tres subtipos, PDE1A, PDE1B y PDE1C que se dividen adicionalmente en diversas isoformas. En el contexto de la presente invención PDE1 y enzimas PDE1 son sinónimos y se refieren a enzimas PDE1A, PDE1B y PDE1C así como sus isoformas a menos que se especifique de otro modo.

Sustituyentes

40 Tal como se usa en el contexto de la presente invención, los términos “halo” y “halógeno” se usan indistintamente y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un intervalo dado puede indicarse indistintamente con “-” (raya) o, por ejemplo el término “alquilo C₁-C₃” es equivalente a “alquilo C₁ a C₃”.

45 Los términos “alquilo C₁-C₃”, “alquilo C₁-C₄”, “alquilo C₁-C₅”, “alquilo C₁-C₆”, “alquilo C₁-C₇” y “alquilo C₁-C₈” se refieren a un hidrocarburo saturado lineal (es decir no ramificado) o ramificado que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono, inclusive. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butil, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término “cicloalquilo C₃ a C₈” monocíclico saturado se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50 El término “heteroarilo” pretende indicar un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización preferida, un heteroarilo de 6 miembros es piridinilo. En una realización preferida, un heteroarilo de 5 miembros es tiofenilo.

Formas isoméricas

Donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales la referencia a cualquiera de los compuestos cubrirá, a menos que se especifique de otro modo, el compuesto enantiomérico o diastereoméricamente puro, así como mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón.

- 5 Lo anterior también se aplica donde los compuestos de la invención contienen más de dos centros quirales.

Inhibidores de PDE1 e inhibidores de PDE9

- 10 En el contexto de la presente invención se considera que un compuesto es un inhibidor de PDE1 si la cantidad requerida para alcanzar el nivel de CI_{50} de cualquiera de las tres isoformas de PDE1 es de 10 micromolar o menos, preferiblemente menos de 9 micromolar, tal como 8 micromolar o menos, tal como 7 micromolar o menos, tal como 6 micromolar o menos, tal como 5 micromolar o menos, tal como 4 micromolar o menos, tal como 3 micromolar o menos, más preferiblemente 2 micromolar o menos, tal como 1 micromolar o menos, en particular 500 nM o menos. En realizaciones preferidas la cantidad requerida de inhibidor de PDE1 para alcanzar el nivel de CI_{50} de PDE1B es de 400 nM o menos, tal como 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, o incluso 80 nM o menos, tal como 50 nM o menos, por ejemplo 25 nM o menos.

- 15 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son inhibidores de PDE1 al menos diez veces más potentes que inhibidores de PDE9, es decir, la cantidad del compuesto requerida para alcanzar el nivel de CI_{50} nivel de una o más de las tres isoformas de PDE1 es al menos diez veces menor que la cantidad del mismo compuesto requerido para alcanzar el nivel de CI_{50} de la enzima PDE9.

Sales farmacéuticamente aceptables

- 20 La presente invención también comprende sales de los compuestos, normalmente, sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos.

- 25 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, benzenosulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilinacéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyo contenido se incorpora al presente documento por referencia.
- 30

- 35 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Cantidad terapéuticamente eficaz

- 40 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades efectivas para cada fin dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación adecuada puede lograrse usando experimentación de rutina, construyendo una matriz de valores y sometiendo a prueba diferentes puntos en la matriz, que se encuentra todo dentro de las habilidades normales de un médico cualificado.

- 45 En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada que padece el paciente, tal como la administración del principio activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como para prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como la gestión y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los principios activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamientos profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos independientes de la invención. El paciente que va a tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.
- 50

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos específicos descritos en la sección experimental del presente documento y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis o bien únicas o bien múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2005.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para la administración por cualquier vía adecuada tal como vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se apreciará que la vía dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección que va a tratarse y el principio activo.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, las composiciones pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del principio activo tal como una liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles para reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Otras formas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos e implantes.

Las dosificaciones orales típicas oscilan entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas también oscilan entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales típicas oscilan además entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Las dosificaciones orales se administran generalmente en una o más dosificaciones, normalmente, de una a tres dosificaciones por día. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad tratada y cualquier enfermedad concomitante que va a tratarse y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones también pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Con fines ilustrativos, una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral puede contener desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, o desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

La presente invención también proporciona un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables. En una realización, de la presente invención, el compuesto utilizado en el procedimiento mencionado anteriormente es uno de los compuestos específicos descritos en la sección experimental del presente documento.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como sustancia libre o como sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la misma utilidad que una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una disolución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados están descritos anteriormente.

Para administración parenteral, pueden emplearse disoluciones de los compuestos de fórmula (I) en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete. Tales disoluciones acuosas deben estar tamponadas de manera adecuada si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. Los compuestos de fórmula (I) pueden incorporarse fácilmente en medios acuosos estériles conocidos usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidos inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de portadores líquidos incluyen, pero no se limitan a, jarabe, aceite de cacahuete, aceite de

5 oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable se administran luego fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

10 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, y opcionalmente un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

15 Si se utiliza un portador sólido para administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de portador sólido variará ampliamente pero oscilará entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante métodos convencionales en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse comprimidos mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y, posteriormente, comprimiendo la mezcla en una máquina convencional de prensado de comprimidos preparar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado habitualmente para tales fines, como colorantes, saborizantes, conservantes, etc., siempre que sean compatibles con los principios activos.

25 Tratamiento de trastornos

Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de enzima PDE1 y, como tales, son útiles para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados.

30 La invención proporciona así un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de este tipo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad cerebral que puede ser un trastorno neurodegenerativo o un trastorno psiquiátrico. En una realización preferida, el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. En otra realización preferida el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). Otros trastornos cerebrales pueden ser por ejemplo el síndrome de piernas inquietas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno neurodegenerativo seleccionado del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

40 Esta invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), para su uso en un método para tratar un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, incluyendo un ser humano, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula (I) eficaz para inhibir PDE1.

45 Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un sujeto que padece un trastorno psiquiátrico, método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I). Los ejemplos de trastornos psiquiátricos que pueden tratarse según la presente invención incluyen trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un sujeto que padece un trastorno cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

50 Además, la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS). Además, la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad cerebral, tal como el síndrome de piernas inquietas. La invención también se dirige a un compuesto de fórmula (I) para su uso como medicina. En una realización específica, el compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, tal como la enfermedad de Alzheimer, la

enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, ansiedad, narcolepsia deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS) o para el tratamiento de otra enfermedad cerebral como el síndrome de piernas inquietas.

5 Todas las referencias, incluidas publicaciones, solicitudes de patentes y patentes, citadas en el presente documento, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad y en el mismo grado que si cada referencia se indicara individual y específicamente para ser incorporada por referencia y se estableciera en su totalidad (hasta el máximo grado permitido por ley).

10 Los encabezados y los subencabezados se usan en el presente documento solo por conveniencia, y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera.

El uso de cualquier y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (incluyendo "por ejemplo", "p. ej." y "como tal") en la presente memoria descriptiva está destinado simplemente a aclarar mejor la invención, y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique de otro modo.

15 La mención e incorporación de documentos de patente en el presente documento se hace solo por conveniencia, y no refleja ninguna visión de la validez, patentabilidad y/o ejecutabilidad de tales documentos de patente.

Compuestos de la invención

Tabla 1: Compuestos de la invención

Ejemplo	Compuesto	PDE1A, Cl ₅₀ (nM)	PDE1B, Cl ₅₀ (nM)	PDE1C, Cl ₅₀ (nM)	% de inhibición de PDE9 a 10 microM
1	3-(Ciclohexilmetil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	15	30	9	26
2	3-Metil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	732	258	984	4
3	3-Etil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	180	79	279	15
4	2-(4-metilbencil)-3-propil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	83	40	61	9
5	3-Isobutil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	47	52	38	-3
6	3-(Ciclopentilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	29	63	4	2
7	3-(Ciclohexilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	40	26	11	11
8	3-(Ciclopropilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	63	103	78	9
9	2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	583	364	23	12
10	3-(Ciclobutilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	245	103	62	-11
11 Estereoisómero 1	<i>cis</i> -2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	43	33	69	-9
11 Estereoisómero 2	<i>trans</i> -2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	8	10	5	15

12 Estereoisó mero 1	(-)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)- 3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[5,1-f] [1,2,4] triazin-4 (3H)-ona	n.d.	258	105	3
12 Estereoisó mero 2	(+)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)- 3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[5,1-f] [1,2,4] triazin-4 (3H)-ona	100	67	151	7
13	3-(3-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	127	258	29	-4
14	3-(4-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	77	134	35	18
15	3-Bencil-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	70.	162	17	-13
16	3-(2-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	118	220	20	11
17	3-(3-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	63	159	14	5
18	2-Metil-3-(3-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	265	188	20	-30
19	3-(3-metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H- piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	115	259	52	4
20	3-(2-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	54	139	15	21
21	2-Metil-3-(2-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	367	454	37	13
22	2-Metil-3-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	58	66	77	18
23	3-(4-Metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H- piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	29	26	21	-4
24	3-(4-Clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran- 4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	35	61	104	-11
25	2-Etil-3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4- il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	52	131	15	8
26	3-(Ciclohexilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	554	376	103	8
27	3-(3-Fluorobencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	n.d.	n.d.	436	17
28	3-(Ciclopentilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	n.d.	n.d.	86	10
29	3-(Cicloheptilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il) imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona	33	52	25	21

nd significa "no determinado"

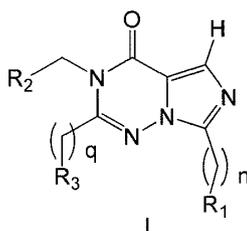
La tabla 1 enumera el valor de CI_{50} para la inhibición de PDE1 por los compuestos de la invención. El valor de CI_{50} se refiere a la concentración (nM) del compuesto requerida para alcanzar el 50% de inhibición de la enzima PDE1 a la concentración de sustrato especificada.

- 5 Para fines comparativos, la tabla también enumera el % de inhibición de PDE9 a 10 μ M.

Los ensayos de PDE1 y PDE9 se describen en la sección experimental.

Sección experimental

Preparación de los compuestos de la invención

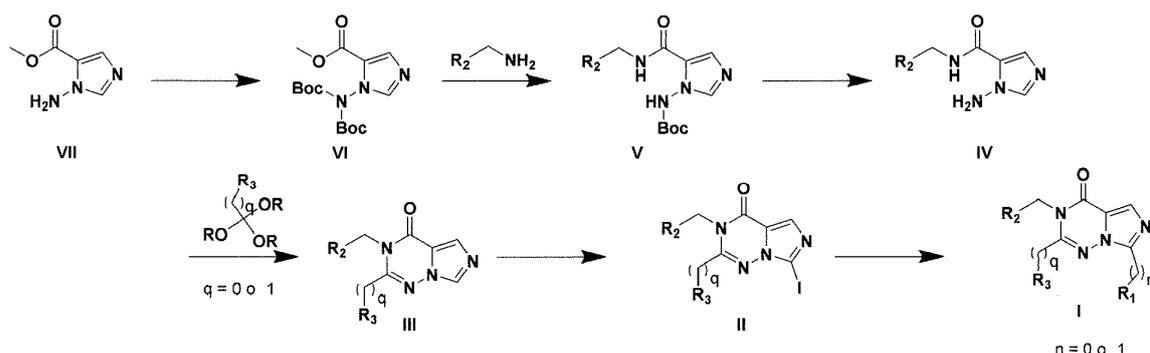


Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en el presente documento están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos de rutina conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia convencionales tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII" (publicado con Wiley-Interscience). Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación.

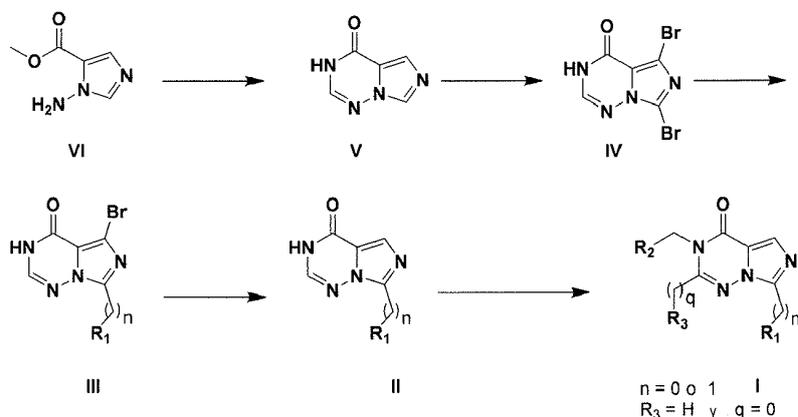
Los esquemas son representativos de métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben limitar el alcance de la invención de ninguna manera. A menos que se indique de otro modo, en los esquemas de reacción y discusión que siguen, R1-R3 son tal como se definen en la reivindicación 1.

Métodos generales

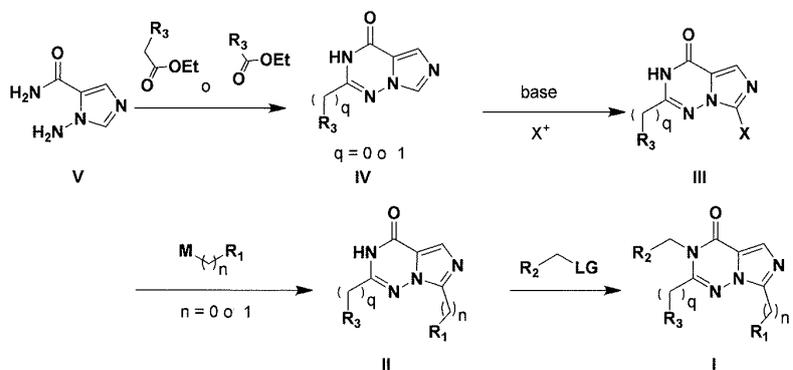
Método 1:



En resumen, pueden prepararse compuestos I de la invención a partir de 1-amino-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo disponible comercialmente (CAS 865444-80-0). Hacer reaccionar 1-amino-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo con dicarbonato de di-*tert*-butilo usando un catalizador tal como *N,N*-dimetilpiridin-4-amina, una base ejemplificada por, pero no limitada a trietilamina en un disolvente tal como diclorometano produce VI. Hacer reaccionar el intermedio VI con una amina usando una base adecuada ejemplificada por, pero no limitada a carbonato de potasio en un disolvente tal como metanol produce V. El intermedio V puede desprotegerse para producir el intermedio IV por tratamiento con un ácido ejemplificada por, pero no limitado a ácido trifluoroacético en un disolvente tal como THF. El intermedio IV puede hacerse reaccionar adicionalmente con un ortoéster de ácido carboxílico usando una base ejemplificada pero no limitada a carbonato de cesio para producir imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onas III. Las imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onas II se preparan por tratamiento de III mediante una base fuerte, ejemplificada por, pero no limitada a cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio en un disolvente anhidro tal como tetrahidrofurano, seguido de tratamiento con una fuente de halógeno electrófila ejemplificada por, pero no limitada a yodo. Las imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onas I se preparan a partir del intermedio II mediante una reacción de acoplamiento cruzado ejemplificada por, pero no limitada a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Tales condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, pero no se limitan a usar; un éster de ácido borónico como reactivo de acoplamiento, fosfato de potasio como base, una mezcla de dimetilformamida y agua como disolvente y una mezcla de [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (Pd(dppf)Cl₂) y Xantphos como catalizador. En algunos ejemplos, R1 contiene un enlace carbono-carbono insaturado que puede reducirse mediante hidrogenación en condiciones conocidas por el experto en la técnica.

Método 2:

En resumen, pueden prepararse compuestos I de la invención a partir de 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo disponible comercialmente (CAS 865444-80-0). La reacción de 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo con acetato de formamidina en un disolvente como etanol proporciona imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona V. El tratamiento de imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona V con bromo en un disolvente tal como dimetilformamida produce 5,7-dibromoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona IV. El intermedio III se prepara a partir del intermedio IV mediante una reacción de acoplamiento cruzado ejemplificada por, pero no limitada a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Tales condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, pero no se limitan a usar: un éster de ácido borónico como reactivo de acoplamiento, carbonato de potasio como base, una mezcla de tetrahydrofurano y agua como disolvente y Pd(dppf)Cl₂ como catalizador. El intermedio II puede prepararse a partir de III mediante hidrogenación catalítica usando un catalizador ejemplificado pero no limitado a paladio sobre carbono y una atmósfera de hidrógeno en un disolvente ejemplificado pero no limitado a una mezcla de HCl 1 M (ac) y metanol. En el caso donde R1 contiene un enlace carbono-carbono insaturado, este también se reduce. Los compuestos I se preparan mediante alquilación del intermedio II usando un reactivo de alquilación adecuado ejemplificado pero no limitado a bromuro de alquilo en un disolvente adecuado ejemplificado por pero no limitado a dimetilformamida empleando una base ejemplificada por pero no limitada a carbonato de potasio.

Método 3:

En resumen, pueden prepararse compuestos I de la invención a partir de 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxamida disponible comercialmente (CAS 1314910-72-9). Hacer reaccionar 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxamida con un derivado de ácido adecuado, ejemplificado por, pero no limitado a un éster de ácido carboxílico en un disolvente, tal como etanol empleando una base ejemplificada por, pero no limitada a etóxido de sodio produce el intermedio IV. Las imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onas III se preparan por tratamiento de IV mediante una base fuerte, ejemplificada por, pero no limitada a, cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio en un disolvente anhidro tal como tetrahydrofurano, seguido de tratamiento con una fuente de halógeno electrófila ejemplificada por, pero no limitada a yodo. Las imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-onas II se preparan a partir del intermedio III mediante una reacción de acoplamiento cruzado ejemplificada por, pero no limitada a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. Tales condiciones para la reacción de acoplamiento cruzado se ejemplifican, pero no se limitan a, usar: un éster de ácido borónico como reactivo de acoplamiento, fosfato de potasio como base, una mezcla de dimetilformamida y agua como disolvente y una mezcla de Pd(dppf)Cl₂ y Xantphos como catalizador. En algunos ejemplos, R1 contiene un enlace carbono-carbono insaturado que puede reducirse mediante hidrogenación en condiciones conocidas por el experto en la técnica. Los compuestos I se preparan mediante alquilación del intermedio II usando un reactivo de alquilación adecuado ejemplificado pero no limitado a yoduro de alquilo en un disolvente adecuado ejemplificado por, pero no limitado a dimetilformamida empleando una base ejemplificada por pero no limitada a carbonato de potasio.

Métodos generales

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron utilizando uno de los métodos identificados a continuación.

5 Método 1: Se usó un instrumento de EM Shimadzu 20 equipado con una fuente de iones de fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-20AB. Columna: MERCK, RP-18e 25-2mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9625,0375) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,981:0,019); Método: Una elución en gradiente lineal A:B = 95:5 a A:B=5:95 en 0,7 minutos, luego A:B=5:95 durante 0,4 minutos, luego con una elución en gradiente lineal hasta A:B 95:5 durante 0,4 minutos con una velocidad de flujo constante de 1,5 ml/min.

10 Método 2: Se usó un instrumento de EM Shimadzu 20 equipado con una fuente de iones de fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-20AB. Columna: Xtime C18 2,1 x 30 mm, 3µm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9625,0375) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético 99,981: 0,019); Método: Una elución de gradiente lineal A:B = 100:0 a A:B = 70:30 en 0,9 minutos, luego A:B = 70:30 durante 0,6 minutos, luego con un gradiente lineal hasta A:B 0:100 durante 0,5 minutos con velocidad de flujo constante de 1,2 ml/min.

15 Método 3: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm; 2,1x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo /ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 99:1 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto.

20 Método 4: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: XBridge ShieldRP18, 5 µm, 50x2,1mm; Temperatura de columna: 40°C; Sistema de disolventes: A = agua/NH₃*H₂O (99,95:0,05) y B = acetonitrilo; Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 95:5 a 0:100 en 3,4 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/minuto.

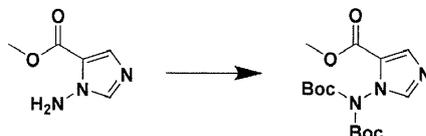
25 Método 5: Se usó un sistema de CL-EM Agilent 1200 con detector de ELS. Columna: Agilent TC-C18 5 µm, 2,1x50mm; Temperatura de columna: 50°C; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,9:0,1) y B = acetonitrilo/ácido trifluoroacético (99,95:0,05); Método: Elución en gradiente lineal con A:B = 90:10 a 0:100 en 4,0 minutos y con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.

30 Se realizó purificación preparativa por CL-EM en un instrumento PE Sciex API 150EX con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 µm; Sistema de disolventes: A = agua/ácido trifluoroacético (99,965:0,035) y B = acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético (94,965:5:0,035); Método: elución en gradiente lineal con A:B = 80:20 a 0:100 en 7 minutos y con una velocidad de flujo de 22,7 ml/minuto. La recogida de fracciones se realizó mediante detección de EM de flujo dividido.

Se realizó SFC preparativa en un instrumento Thar 80. Las condiciones ejemplificadas pueden ser, pero no limitadas a: Columna AD 250 X 30 mm con 20 µm de tamaño de partícula; Temperatura de columna: 38°C, Fase móvil: CO₂ supercrítico/EtOH (0,2% NH₃H₂O) = 45/55.

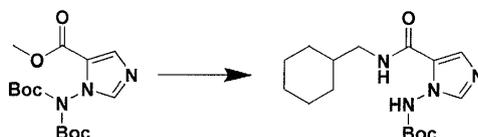
35 Intermedios

1-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo:



40 A una disolución de 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (CAS 865444-80-0) (11,4 g, 80,8 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) se le añadió *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (4,93 g, 40,4 mmol) y trietilamina (12,3 g, 121 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (37 g, 0,17 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró, el filtrado se lavó dos veces con ácido cítrico al 10% (ac) y luego dos veces con NaHCO₃ sat. (ac) y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 1-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo 19 g (67%).

(5-((ciclohexilmetil)carbamoil)-1*H*-imidazol-1-il)carbamato de *tert*-butilo:

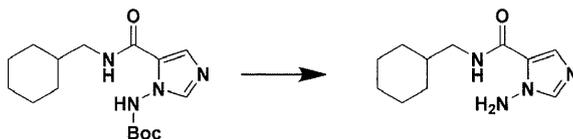


45

5 A una disolución de 1-(di-(*tert*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-imidazol-5-carboxilato de metilo (19 g, 56 mmol) y ciclohexilmetanamina (12,6 g, 111 mmol) en metanol seco (200 ml) se le añadió K₂CO₃ (23,1 g, 167 mmol). La mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. Luego la mezcla se concentró a vacío y se diluyó con diclorometano (300 ml). La disolución se lavó con agua (150 ml), luego con salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para proporcionar 5-((ciclohexilmetil)carbamoil)-1*H*-imidazol-1-il)carbamato de *tert*-butilo 18 g (97%) utilizado para la siguiente etapa directamente.

CL-EM: (*m/z*) 323,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,665 minutos

1-Amino-*N*-(ciclohexilmetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida:

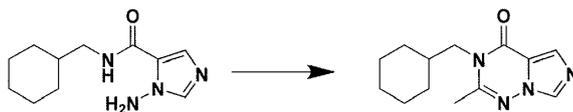


10 A una disolución de 5-((ciclohexilmetil)carbamoil)-1*H*-imidazol-1-il)carbamato de *tert*-butilo (18 g, 55,8 mmol) en THF (200 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La disolución se agitó a 60°C durante 2 horas y luego se enfrió en un baño de hielo y pH hasta pH 8-9 con NaHCO₃ sat. ac. La mezcla en bruto se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar 1-amino-*N*-(ciclohexilmetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida 12 g (97%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa.

15

CL-EM: (*m/z*) 222,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,561 minutos

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

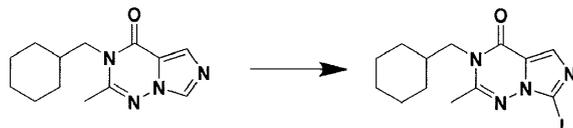


20 Se agitó una suspensión de 1-amino-*N*-(ciclohexilmetil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida (4,0 g, 18 mmol) en 1,1,1-trietoxietano (10 ml) a 100°C durante 16 h. Entonces se le añadió Cs₂CO₃ (11,7 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó a 130°C durante 3 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío.

El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 1,3 g (29%).

25 CL-EM: (*m/z*) 246,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,672 minutos

3-(Ciclohexilmetil)-7-yodo-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:

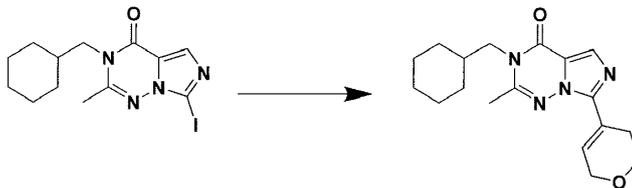


30 Se enfrió una disolución de 3-(ciclohexilmetil)-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (400 mg, 1,62 mmol) en THF anhidro (10 ml) hasta -40°C. Se le añadió gota a gota una disolución 1 M de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio en tetrahidrofurano/tolueno (1 M, 3,25 ml) y la disolución se agitó a -40°C durante 1 hora. Luego se le añadió gota a gota una disolución de yodo (1,24 g, 4,87 mmol) en THF anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas. La reacción se extinguió con Na₂S₂O₃ (ac), y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-7-yodo-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 500 mg (83%).

35

CL-EM: (*m/z*) 372,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,878 minutos

3-(Ciclohexilmetil)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

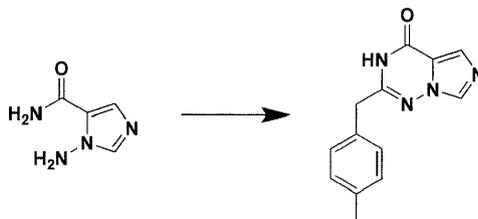


5 A una suspensión de 3-(ciclohexilmetil)-7-yodo-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (450 mg, 1,21 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (762 mg, 3,63 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (3 ml) se le añadió K₃PO₄ (770 mg, 3,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (133 mg, 0,181 mmol) y Xantphos (210 mg, 0,363 mmol). La suspensión se calentó bajo irradiación de microondas a 150°C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y concentrado a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 300 mg (75%).

10

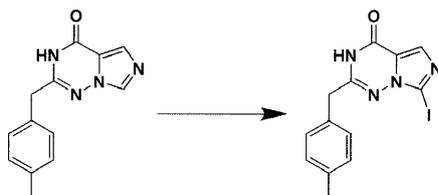
CL-EM: (*m/z*) 328,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,724 minutos

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



15 A una suspensión de 1-amino-1H-imidazol-5-carboxamida (CAS: 1314910-72-9) (1,0 g, 7,9 mmol) en etanol anhidro (15 ml) se le añadió etóxido de sodio (1,6 g, 24 mmol) y 2-(p-tolil)acetato de etilo (4,2 g, 24 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 h. La reacción se concentró a vacío y se añadió agua con hielo (20 ml) antes de ajustar el pH hasta 7 con HCl 1 M (ac.). La suspensión se filtró y el sólido aislado se secó para proporcionar 2-(4-metilbencil)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 1,4 g (73%).

7-Yodo-2-(4-metilbencil)imidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



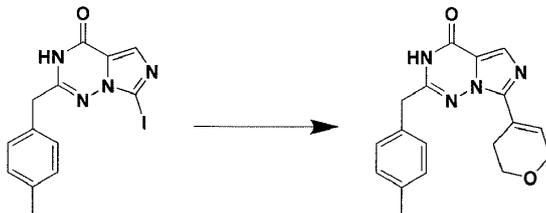
20 A una suspensión de 2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (5,9 g, 25 mmol) en THF anhidro (55 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil magnesio cloruro de litio en THF/tolueno (73,7 ml) a -40°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora y luego se añadió lentamente una disolución de yodo (6,2 g, 25 mmol) en THF anhidro (5 ml) a -40°C. La reacción se agitó entonces a -40°C durante 1 hora. La reacción se extinguió con Na₂SO₃ ac. (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y concentrado a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 7-yodo-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 3 g (33%).

25

CL-EM: (*m/z*) 366,7 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,687 minutos

30

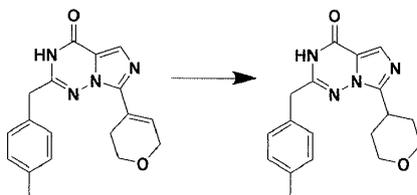
7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5 A una mezcla de 7-yodo-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (2,5 g, 6,8 mmol) en DMF (10 ml) y H₂O (2 ml) se le añadió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,9 g, 14 mmol), K₃PO₄ (4,4 g, 20,5 mmol), Xantphos (1,2 g, 2,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (749 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de éter de petróleo y acetato de etilo para proporcionar 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 1,5 g (68%).

10 CL-EM: (*m/z*) 322,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,787 minutos

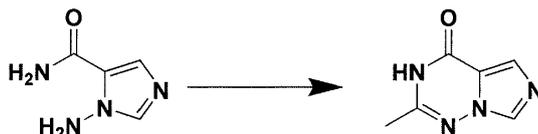
2-(4-Metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



15 A una disolución 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(4-metilbencil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (1,8 g, 5,6 mmol) en una mezcla de metanol (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, húmedo, 10% de Pd con 50% de agua). La reacción se agitó a 40°C bajo un globo de H₂ durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 1,5 g (83%).

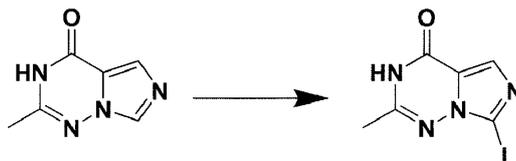
CL-EM: (*m/z*) 324,9 (MH⁺) t_R (minutos, método 1) = 0,787 minutos

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



20 Se calentó una disolución de 1-amino-1H-imidazol-5-carboxamida (4,0 g, 32 mmol) en 1,1,1-trietoxietano (100 ml) a 100°C durante 16 h. Entonces se le añadió Cs₂CO₃ (20,7 g, 63,4 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 2,0 g (42%).

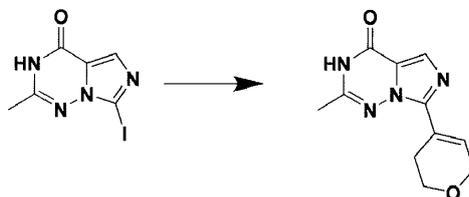
25 7-Yodo-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



30 A una disolución de 2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (2,0 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una disolución 1 M de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio en tetrahidrofurano/tolueno (40 ml) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora. Luego se le añadió gota a gota una disolución de yodo (10 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora y luego se extinguió con Na₂SO₃ ac. (50 ml). La mezcla en bruto se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía flash utilizando un gradiente de acetato de etilo y metanol para proporcionar 7-yodo-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 1,7 g (46%).

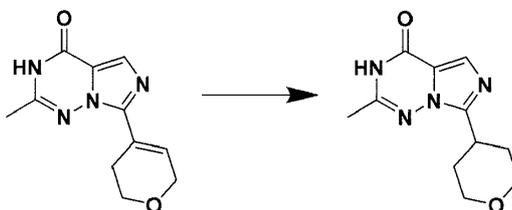
CL-EM: (*m/z*) 276,7 (MH⁺) *t_R* (minutos, método 2) = 0,961 minutos

7-(3,6-Dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:



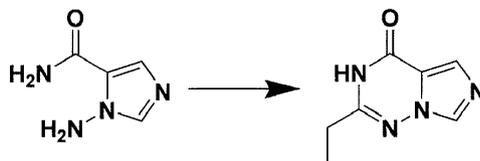
5 A una suspensión de 7-yodo-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (1,60 g, 5,80 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,83 g, 8,70 mmol) en dioxano (15 ml) y H₂O (5 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (848 mg, 1,16 mmol) y carbonato de potasio (1,60 g, 11,6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción en bruto se concentró y se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 1,1 g (82%).

10 2-Metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:



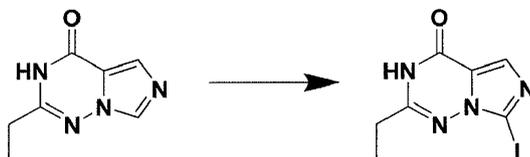
15 A una disolución de 7-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (1,0 g, 4,3 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, seco, 10% de Pd). La mezcla se agitó a 50°C bajo H₂ (15 psi) durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 800 mg (79%).

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



20 Se suspendieron 1-amino-1*H*-imidazol-5-carboxamida (150 mg, 1,19 mmol), propionato de etilo (486 mg, 4,76 mmol, 4,0 eq) y etóxido de sodio (324 mg, 4,76 mmol) en etanol (5 ml) y se calentaron bajo irradiación de microondas durante 1 h a 140°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 2-etilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 82 mg (42%).

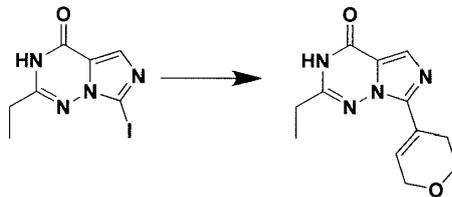
2-Etil-7-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:



25 A una disolución de 2-etilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (250 mg, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añadió una disolución 1 M de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil magnesio cloruro de litio en tetrahidrofurano/tolueno (4,56 ml) gota a gota a -40°C. La reacción se agitó a -40°C durante 1 hora antes de la adición de yodo (1,16 g, 4,56 mmol, 3,0 eq) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -40°C. Después de agitar 1 hora más a -40°C, la reacción se extinguió mediante la adición de NH₄Cl sat. (ac) (30 ml). La reacción en bruto se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 2-etil-7-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 410 mg (93%).

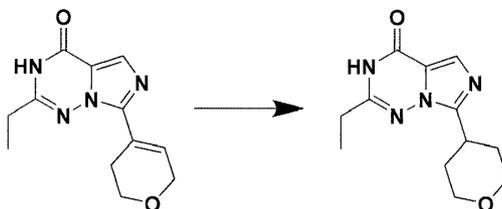
30

7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo [5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5 A una mezcla de 2-etil-7-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (400 mg, 1,38 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (435 mg, 2,07 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (0,100 ml), se le añadieron Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (113 mg, 0,138 mmol) y Na₂CO₃ (293 mg, 2,76 mmol) a 20°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 100°C durante 16 h. La disolución de reacción se concentró a vacío y se ajustó hasta pH 8~9 con NaHCO₃ saturado (20 ml). La reacción en bruto se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando diclorometano y metanol para proporcionar 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 270 mg (79%).

10 2-Etil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



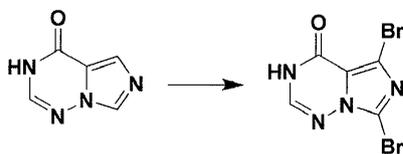
15 A una disolución de 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-etilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (270 mg, 1,1 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 10% de Pd) bajo N₂. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25°C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 2-etil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 110 mg (40%).

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



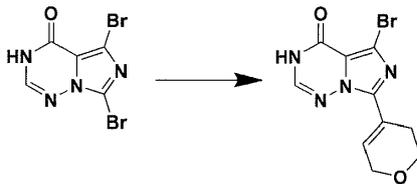
20 A una suspensión de 1-amino-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (5,00 g, 35,4 mmol) en etanol anhidro (50 ml) se le añadió acetato de formamida (11,1 g, 106 mmol). La mezcla se agitó manteniendo la temperatura a 80-90°C durante 16 h. La reacción se enfrió y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (2x30 ml) y éter de petróleo (2x30 ml). Luego el producto se secó a vacío para proporcionar imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 4,8 g (99%).

5,7-Dibromoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



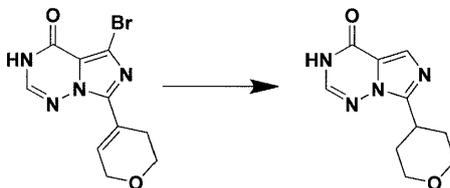
25 A una disolución de imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (4,8 g, 35,3 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se le añadió bromo (16,9 g, 106 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió con Na₂SO₃ ac. (150 ml) y la suspensión se filtró, la torta del filtro se secó para proporcionar 5,7-dibromoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 9 g (87%).

5-Bromo-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



5 A una suspensión de 5,7-dibromoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (1,0 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y H₂O (3 ml) se le añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (857 mg, 4,07 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (498 mg, 0,68 mmol), carbonato de potasio (564 mg, 4,1 mmol). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 110°C durante 2 h. Se le añadió una disolución acuosa 1 M de HCl (50 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó por cromatografía flash usando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 5-bromo-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 250 mg (20%).

10 7-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:



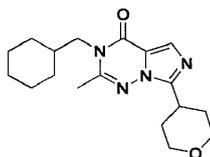
15 A una disolución de 5-bromo-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (400 mg, 1,4 mmol) en metanol (20 ml) y HCl acuoso 1 M (10 ml) se le añadió Pd/C (200 mg, húmedo, 10% de Pd con 50% de agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo un globo de H₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg (12%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,95-3,92 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 4H).

CL-EM: (*m/z*) 221,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 1,60 minutos

20 Compuestos de la invención:

Ejemplo 1:



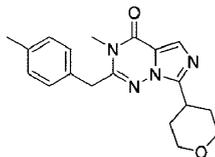
3-(Ciclohexilmetil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

25 A una disolución de 3-(ciclohexilmetil)-7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (250 mg, 0,761 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió Pd/C (húmedo, 100 mg, Pd al 10% con 50% de agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de H₂ durante 1 h. La mezcla en bruto se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 120 mg (48%).

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,78 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 3,49-3,35 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,84-1,57 (m, 10H), 1,15-0,99 (m, 5H).

CL-EM: (*m/z*) 331,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,76 minutos

Ejemplo 2



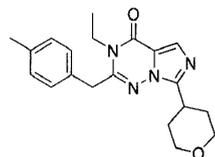
3-Metil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

5 A una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (89 mg, 0,65 mmol) y yodometano (370 mg, 2,60 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-metil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 30 mg (41%).

10 1H RMN ($CDCl_3$, 400): δ 7,83 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 4H), 4,14-4,08 (m, 4H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 339,2 (MH^+) t_R (minutos, método 4) = 2,24 minutos

Ejemplo 3



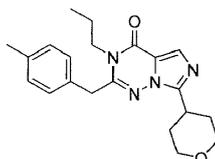
3-Etil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

15 A una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (89 mg, 0,65 mmol) y yodoetano (67 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-etil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 40 mg (52%).

20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 4H), 4,13-4,11 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,91 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: (m/z) 353,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,82 minutos

Ejemplo 4



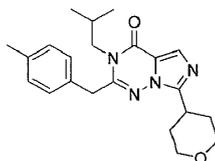
2-(4-Metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

25 A una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (90 mg, 0,65 mmol) y 1-bromopropano (53 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-metilbencil)-3-propil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 15 mg (18%).

30 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,17-7,10 (m, 4H), 4,09-4,07 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CL-EM: (m/z) 367,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,98 minutos

Ejemplo 5:



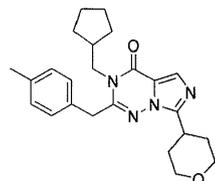
3-Isobutil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,7]triazin-4(3H)-ona:

5 A una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 0,22 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (90 mg, 0,65 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (59 mg, 0,43 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-isobutil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 20 mg (23%).

10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 4H), 4,10-4,07 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

CL-EM: (m/z) 381,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 3,10 minutos

Ejemplo 6



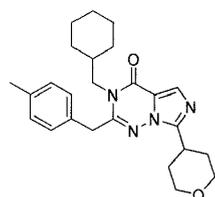
3-(Ciclopentilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

15 Se agitó una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,308 mmol), bromometilciclopentano (75 mg, 0,46 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml) a 65°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para producir 3-(ciclopentilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 20 mg (16%).

20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,09-4,05 (m, 4H), 3,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,69-1,68 (m, 4H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 407,5 (MH^+) t_R (minutos, Método 3) = 3,28 minutos

Ejemplo 7



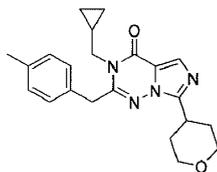
3-(Ciclohexilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

25 Se agitó una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,308 mmol), bromometilciclohexano (109 mg, 0,617 mmol) y K_2CO_3 (128 mg, 0,925 mmol) en DMF (4 ml) a 50°C durante 2 h. Luego la mezcla se calentó hasta 65°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 12 mg (9%).

30 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,69 (s, 1H), 7,17 (s, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,03-3,99 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,99-1,56 (m, 5H), 1,85-1,60 (m, 5H), 1,15 (sa, 3H), 1,01-0,99 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 421,6 (MH^+) t_R (minutos, Método 5) = 2,88 minutos

Ejemplo 8



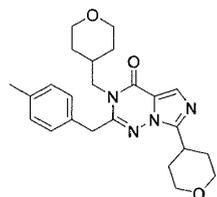
3-(Ciclopropilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

5 Se agitó una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,310 mmol), bromometilciclopropano (62 mg, 0,46 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml) a 65°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(ciclopropilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 23 mg (20%).

10 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,19-7,12 (m, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,03-0,97 (m, 1H), 0,57-0,53 (m, 2H), 0,44-0,42 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 379,5 (MH^+) t_R (minutos, método 4) = 2,58 minutos

Ejemplo 9



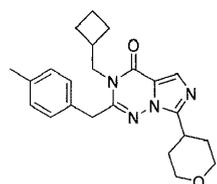
2-(4-Metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

15 Se agitó una mezcla de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,308 mmol), 4-(bromometil)tetrahidropirano (83 mg, 0,46 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml) a 65°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 12 mg (9%).

20 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,10-4,04 (m, 4H), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 423,5 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,85 minutos

Ejemplo 10



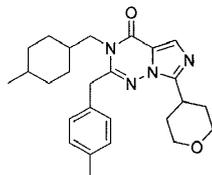
25 3-(Ciclobutilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

Se agitó una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (100 mg, 0,308 mmol), bromometilciclobutano (69 mg, 0,46 mmol) y K_2CO_3 (85 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml) a 65°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(ciclobutilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 10 mg (8%).

30 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,86 (m, 6H), 1,76 (sa, 4H).

CL-EM: (m/z) 393,5 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 3,15 minutos

Ejemplo 11



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

5 Se agitó una disolución de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (280 mg, 0,902 mmol), metanosulfonato de (4-metilciclohexil)metilo (CAS 272780-72-0) (560 mg) y K_2CO_3 (312 mg, 2,30 mmol) en DMF (10 ml) a 90°C durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 37 mg (9%).

10 La mezcla de isómeros *cis* y *trans* de 2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (50 mg) se purificó por separación de SFC (columna: AD (250 mm*30mm, 5 μ m) y se numeró según el orden de elución:

Estereoisómero 1: *cis*-2-(4-Metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

10 mg (20%)

15 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,75 (sa, 1H), 7,20-7,18 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,61-3,48 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 4H), 1,71-1,51 (m, 5H), 1,34-1,32 (m, 1H), 1,12-1,02 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 5H).

CL-EM: (m/z) 435,2 (MH^+) t_R (minutos, método 5) = 2,97 minutos

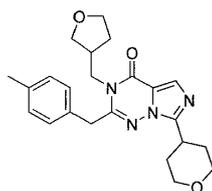
20 Estereoisómero 2: *trans*-2-(4-Metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

10 mg (20%).

1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,60 (s, 1H), 7,14-7,03 (m, 4H), 4,04(s, 2H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,49-3,34 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 8H), 0,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

CL-EM: (m/z) 435,2 (MH^+) t_R (minutos, método 5) = 2,95 minutos

25 Ejemplo 12



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

30 Se agitó una mezcla de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (200 mg, 0,617 mmol), metanosulfonato de (tetrahidrofuran-3-il)metilo (CAS 184849-49-8) (222 mg, 1,23 mmol) y K_2CO_3 (213 mg, 1,54 mmol) en DMF (5 ml) a 90°C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 65 mg (26%).

35 La mezcla racémica de 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (65 mg) se purificó por separación de SFC (Columna: AS (250 mm*30 mm, 50 μ m)) y los isómeros se numeraron según el orden de elución:

Estereoisómero 2: (+)-2-(4-Metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahidrofurano-3-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

10 mg (15%).

ES 2 765 671 T3

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,73 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 4,06-3,86 (m, 5H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 4H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,72-1,63 (m, 1H).

CL-EM: (*m/z*) 409,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,28 minutos

[α]_D²⁰ +64 (c = 0,10, MeOH)

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

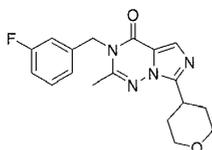
10 mg (15%)

¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,71 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 3H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,59-3,44(m, 4H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 5H), 1,70-1,61 (m, 1H).

- 10 CL-EM: (*m/z*) 409,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,28 minutos

[α]_D²⁰ -71 (c = 0,10, MeOH)

Ejemplo 13



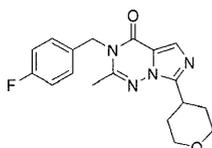
3-(3-Fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:

- 15 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (73 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. Luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(3-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 27 mg (31%).

- 20 ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H).

CL-EM: (*m/z*) 343,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,56 minutos

Ejemplo 14:



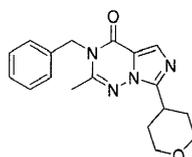
3-(4-Fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona:

- 25 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (40 mg, 0,17 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (48 mg, 0,26 mmol) y K₂CO₃ (47 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash utilizando un gradiente de diclorometano y metanol para proporcionar 3-(4-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona 28 mg (48%).

- 30 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H).

CL-EM: (*m/z*) 343,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,55 minutos

Ejemplo 15:



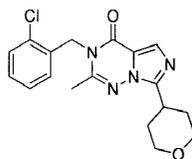
3-Bencil-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

5 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió (bromometil)benceno (66 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-bencil-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35mg (42%).

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,24(s, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 325,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,08 minutos

Ejemplo 16:



10

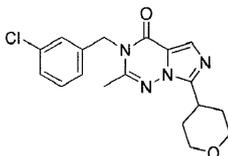
3-(2-Clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

15 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-clorobenceno (79 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(2-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 45 mg (49%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,96-6,94(m, 1H), 5,34(s, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 359,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,70 minutos

Ejemplo 17:



20

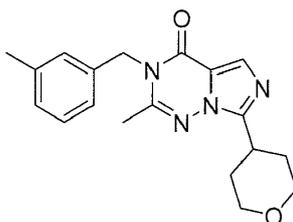
3-(3-Clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

25 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-clorobenceno (79 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(3-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 36 mg (39%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 359,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,70 minutos

30 Ejemplo 18:



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

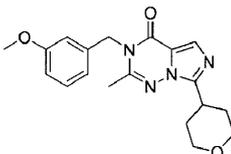
A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-metilbenceno (71 mg, 0,38 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,51 mmol). La

mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-metil-3-(3-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 45 mg (52%).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,47-3,44(m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 339,2 (MH^+) t_R (minutos, método 4) = 2,24 minutos

Ejemplo 19



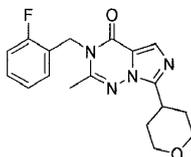
10 3-(3-Metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

A una disolución de 2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (77 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 3-(3-metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona

15 40 mg (44%).
 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11-4,09 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 355,2 (MH^+) t_R (minutos, método 4) = 2,11 minutos

20 Ejemplo 20



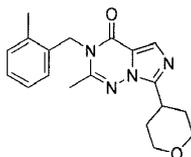
3-(2-Fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

A una disolución de 2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (73 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(2-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg (40%).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,84(s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H).

30 CL-EM: (m/z) 343,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,53 minutos

Ejemplo 21



2-Metil-3-(2-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

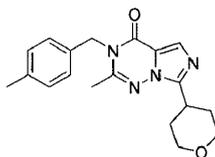
35 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-2-metilbenceno (71 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa

para proporcionar 2-metil-3-(2-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 33 mg (38%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H).

5 CL-EM: (m/z) 339,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,61 minutos

Ejemplo 22



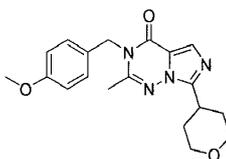
2-Metil-3-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

10 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-metilbenceno (71 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-metil-3-(4-metilbencil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg, (40%).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 339,2 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,65 minutos

Ejemplo 23



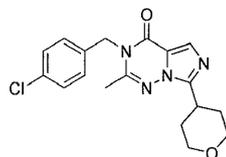
3-(4-Metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

20 A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (77 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h y luego se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(4-metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg (38%).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89-6,86 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 355,1 (MH^+) t_R (minutos, método 3) = 2,49 minutos

Ejemplo 24



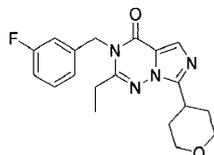
30 3-(4-Clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

A una disolución de 2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (60 mg, 0,26 mmol) en DMF seco (2 ml) se le añadió 1-(bromometil)-4-clorobenceno (79 mg, 0,38 mmol) y K_2CO_3 (71 mg, 0,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(4-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg (38%).

35 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 359,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,70 minutos

Ejemplo 25



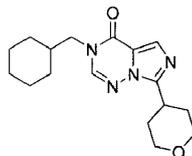
2-Etil-3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

- 5 Una mezcla de 2-etil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (70 mg, 0,28 mmol, 1,0 eq), 1-(bromometil)-3-fluoro-benceno (80 mg, 0,42 mmol) y K₂CO₃ (78 mg, 0,56 mmol) en DMF seco (5 ml) se calentó a 60°C durante 2 h. La reacción se enfrió y se vertió en H₂O (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-etil-3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 52 mg, (51%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,10 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,57-3,46 (m, 1H), 2,69-2,64 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,51 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,31-1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

CL-EM: (m/z) 357,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,714 minutos

15 Ejemplo 26



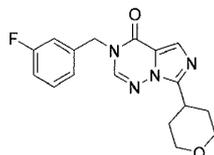
3-(Ciclohexilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

- 20 A una disolución de 7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (150 mg, 0,68 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (141 mg, 1,0 mmol) y bromometilciclohexano (145 mg, 0,82 mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante 16 h. La reacción se enfrió y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, usando diclorometano/metanol = 20/1 como eluyente, para proporcionar 3-(ciclohexilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 15 mg (7%).

25 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,78 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64-3,33 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 6H), 1,31-1,25 (m, 3H), 1,08-1,05 (m, 2H)

CL-EM: (m/z) 317,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,26 minutos

Ejemplo 27:



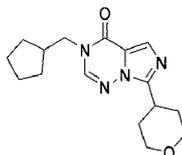
3-(3-Fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

- 30 A una disolución de 7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (150 mg, 0,68 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (94 mg, 0,68 mmol) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (154 mg, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla en bruto se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por TLC preparativa, usando diclorometano/metanol 20:1 como eluyente, para proporcionar 3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 15 mg (7%).

35 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,14(s, 2H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 4H).

CL-EM: (m/z) 329,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,04 minutos

Ejemplo 28



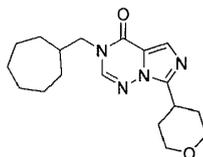
3-(Ciclopentilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona:

- 5 Se agitó una mezcla de 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (200 mg, 0,908 mmol), (bromometil)ciclopentano (178 mg, 1,1 mmol) y K₂CO₃ (188 mg, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 3-(ciclopentilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 35 mg (13%).

10 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,65-3,55 (m, 3H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 6H), 1,34-1,33 (m, 2H)

CL-EM: (m/z) 303,1 (MH⁺) t_R (minutos, método 4) = 2,39 minutos

Ejemplo 29



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

- 15 A una disolución de 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (300 mg, 1,36 mmol), metanosulfonato de cicloheptilmetilo (450 mg, 2,2 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se le añadió K₂CO₃ (376 mg, 2,72 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-(cicloheptilmetil)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona 50 mg (11%).

20 ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,78 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,65-3,37 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 5H), 1,74-1,52 (m, 10H), 1,30-1,27 (m, 2H).

CL-EM: (m/z) 331,2 (MH⁺) t_R (minutos, método 3) = 2,80 minutos

Pruebas *in vitro*

Ensayo de inhibición de PDE1

- 25 Se realizaron ensayos de PDE1A, PDE1B y PDE1C tal como sigue: los ensayos se realizaron en muestras de 60 μL que contenían una cantidad fija de la enzima PDE1 (suficiente para convertir el 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 50 mM pH 7,6; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, cAMP marcado con tritio 15 nM y cantidades variables de inhibidores. Se iniciaron las reacciones mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permitió que las reacciones transcurrieran durante 1 h a temperatura ambiente antes de terminarse a través del mezclado con 20 μL (0,2 mg) de perlas de silicato de ytrio SPA (PerkinElmer). Se permitió que las perlas sedimentaran durante 1 h en la oscuridad antes de que se recontaran las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. Las señales medidas se convirtieron a actividad en relación con un control no inhibido (100%) y se calcularon valores de CI₅₀ usando el instrumento XIFit (modelo 205, IDBS).

Ensayo de inhibición PDE9

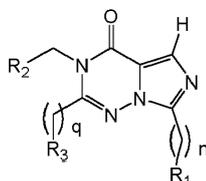
- 35 Puede realizarse un ensayo de PDE9, por ejemplo, tal como sigue: el ensayo se realiza en muestras de 60 μL que contienen una cantidad fija de la enzima PDE relevante (suficiente para convertir el 20-25% del sustrato de nucleótido cíclico), un tampón (HEPES 7,6 50 mM; MgCl₂ 10 mM; Tween20 al 0,02%), BSA 0,1 mg/ml, 225 pCi de sustrato de nucleótido cíclico marcado con ³H, cAMP marcado con tritio hasta una concentración final de 5 nM y cantidades variables de inhibidores. Las reacciones se inician mediante la adición del sustrato de nucleótido cíclico, y se permite que las reacciones transcurran durante una hora a temperatura ambiente antes de terminarse a través del mezclado con 15 μL de perlas de silicato de ytrio SPA 8 mg/ml (Amersham). Se permite que las perlas sedimenten durante una hora en la oscuridad antes de que se recuenten las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta. La señal medida

puede convertirse en actividad en relación con un control no inhibido (100%) y pueden calcularse valores de IC_{50} utilizando la extensión Xifit para EXCEL.

5 En el contexto de la presente invención, el ensayo se realizó en 60 μ l de tampón de ensayo (HEPES pH 7,6 50 mM; $MgCl_2$ 10 mM; Tween20 al 0,02%) que contenía suficiente PDE9 para convertir el 20-25% de 3H -cAMP 10 nM y cantidades variables de inhibidores. Tras una incubación de 1 hora, las reacciones finalizaron mediante la adición de 15 μ l de perlas de silicato de ytrio SPA 8 mg/ml (Amersham). Se permitió que las perlas sedimentaran durante una hora en la oscuridad antes de que se recontaran las placas en un contador Wallac 1450 Microbeta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I)



(I)

en donde

- 5 n es 0 o 1;

q es 0 o 1;

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; todos los cuales pueden sustituirse una o más veces con flúor;

- 10 R2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

R2 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden sustituirse con uno más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o R2 es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo;

R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₅, y fenilo; o

- 15 R3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ sustituido una o más veces con flúor; o

R3 es fenilo sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₃;

con la condición de que R2 y R3 no pueden ser hidrógeno en la misma molécula;

y tautómeros y sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde

- 20 n es 0 y q es 0;

R1 se selecciona de tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo;

R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

- 25 R2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃, y metoxilo; y cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo;

R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₅; o

R3 se selecciona de metilo sustituido una, dos o tres veces con flúor; y etilo sustituido una, dos o tres veces con flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0 y R1 es tetrahidropiranilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R2 es fenilo.

- 30 5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R2 es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro y metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R3 es metilo o etilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con flúor.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R3 es hidrógeno, metilo o etilo; y

- 35 R2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

R2 es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos los cuales pueden sustituirse con uno más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₃ y metoxilo; o R2 es un cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico saturado, sustituido una o dos veces con metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 3-(ciclohexilmetil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-metil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-etil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 2-(4-metilbencil)-3-propil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-isobutil-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 10 3-(ciclopentilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(ciclohexilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(ciclopropilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona
 2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(ciclobutilmetil)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 15 cis-2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 trans-2-(4-metilbencil)-3-((4-metilciclohexil)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 (-)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahydrofuran-3-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 (+)-2-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-((tetrahydrofuran-3-il)metil)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(3-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 20 3-(4-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-bencil-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(2-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(3-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 2-metil-3-(3-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 25 3-(3-metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(2-fluorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 2-metil-3-(2-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 2-metil-3-(4-metilbencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(4-metoxibencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
- 30 3-(4-clorobencil)-2-metil-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 2-etil-3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(ciclohexilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(3-fluorobencil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 3-(ciclopentilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona; y
- 35 3-(cicloheptilmetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.
 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington o para el tratamiento de un trastorno psiquiátrico tal como trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), depresión, narcolepsia, deterioro cognitivo y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), u otra enfermedad cerebral como síndrome de piernas inquietas.
- 5