



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 869**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06837752 .2**

96 Fecha de presentación : **15.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1951724**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54

Título: **Compuestos bicíclicos fusionados inhibidores de la mTOR.**

30

Prioridad: **17.11.2005 US 737581 P**
25.10.2006 US 854247 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

73

Titular/es: **OSI PHARMACEUTICALS, L.L.C.**
1 Bioscience Park Drive
Farmingdale, New York 11735, US

72

Inventor/es: **Chen, Xin;**
Coate, Heather;
Crew, Andrew-Philip;
Dong, Han-Qing;
Honda, Ayako;
Mulvihill, Mark, Joseph;
Tavares, Paula, A., R.;
Wang, Jing;
Werner, Douglas, S.;
Mulvihill, Kristen, Michelle;
Siu, Kam, W.;
Panicker, Bijoy;
Bharadwaj, Apoorba;
Arnold, Lee, D.;
Jin, Meizhong;
Volk, Brian;
Weng, Qinghua y
Beard, James, David

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 869 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos fusionados inhibidores de la mTOR.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

5 [01] El presente invento se centra en los compuestos bicíclicos que actúan en los mamíferos como inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) quinasa (también conocida como FRAP, RAFT, RAPT, SEP). En particular, el presente invento se centra en los compuestos bicíclicos fusionados que son inhibidores de la mTOR con utilidad en el tratamiento del cáncer.

10 [02] La publicación de Patente Internacional WO 2001/019828 describe la preparación de aminas heteroaromáticas como inhibidores de la proteína-quinasa. La publicación de Patente Internacional WO 2005/047289 describe los compuestos de pirrolopirimidina útiles en el tratamiento del cáncer. Bergstrom y cols., J.Org. Chem., 56:5598-5602(1991) describen la síntesis mediada por paladio de Tioéteres del C-5 Pirimidin-nucleósido a partir de Disulfuros y Mercurio-nucleósidos (véanse también WO2005/097800 y WO2005/037836).

15 [03] Se ha demostrado que los niveles elevados de actividad de la mTOR mal regulada se asocian con diversos tipos de cáncer en el hombre y de varios síndromes hamartomatosos, incluidos el complejo de esclerosis tuberosa, los síndromes hamartomatosos asociados a PTEN y el síndrome de Peutz-Jeghers. Aunque los análogos de la rapamicina se hallan en fase de desarrollo para tratar el cáncer como inhibidores de la mTOR quinasa, los resultados clínicos con CCI-779 son sólo modestos en pacientes con cáncer de mama y de riñón. Esto se debe probablemente a que la rapamicina inhibe parcialmente la función de la mTOR mediante un complejo captador de mTOR (mTORC1). También se ha demostrado que 2/3 de los pacientes con cáncer de mama y 1/2 de los pacientes con cáncer de riñón son resistentes a la terapia con rapamicina. Con el descubrimiento reciente del complejo rictor-mTOR (mTORC2) que interviene en la fosforilación de la AKT (S473), importante en la regulación de la supervivencia celular y en la modulación de la PKCa, que juega un papel importante en la regulación de la organización citoesquelética de la actina de forma independiente de la rapamicina, y la inhibición de estas actividades de la mTOR, es probablemente importante para una actividad antitumoral más amplia y una mayor eficacia. Por lo tanto, se hace conveniente el desarrollo de nuevos compuestos que actúen como inhibidores directos de la mTOR-quinasa, que inhibirían la mTORC1 y la mTORC2.

20 [04] En varios estudios se ha demostrado que la rapamicina, un antibiótico macrólido, inhibe específicamente la actividad de la mTOR-quinasa *in vitro* e *in vivo*. Aunque el mecanismo exacto por el que la rapamicina inhibe la función de la mTOR no es bien conocido, se sabe que la rapamicina se une en primer lugar a la FKBP12 (proteína fijadora de la FK506) y, a continuación, se une al dominio FRB de la mTOR, inhibiendo así la actividad de la mTOR mediante la inducción de cambios conformacionales, lo que inhibe su unión con el sustrato. La rapamicina ha sido utilizada ampliamente como inhibidor específico de la mTOR en estudios preclínicos para demostrar el papel de la mTOR en la transducción de señales y en el cáncer. Pero la rapamicina no se desarrolló como una terapia anticancerosa debido a problemas de estabilidad y solubilidad, incluso cuando se había observado una actividad antitumoral significativa en el programa de selección del NCI. Sin embargo, la síntesis de análogos de la rapamicina con mayor solubilidad y estabilidad ha llevado a la realización de ensayos clínicos con CCI-779, RAD001 y AP23573. El análogo más avanzado de la rapamicina, CCI-779, ha mostrado una discreta actividad antitumoral en ensayos de fase II en el cáncer de mama, de riñón y en el linfoma de células del manto.

35 [05] Los genes *Tor* fueron identificados originalmente en la levadura como dianas de la rapamicina. La parte correspondiente de la TOR de la levadura conservada estructural y funcionalmente en los mamíferos, la mTOR, se descubrió con posterioridad. La mTOR es un miembro de la familia de las quinasas asociadas con la fosfoinosítido quinasa (PTKK), más que los fosfoinosítidos fosforilados, proteínas fosforiladas en residuos de serina o treonina. Los estudios genéticos realizados han demostrado que la mTOR es esencial para el crecimiento y el desarrollo celular en la mosca de la fruta, en nematodos y mamíferos, y que la alteración de los genes que codifican la mTOR es letal en todas las especies. Varios estudios han demostrado que la mTOR juega un papel central en el control del crecimiento celular, la proliferación y el metabolismo. La mTOR regula un amplio abanico de funciones celulares, incluidos la traducción, la transcripción, el recambio del ARNm, la estabilidad proteica, la organización citoesquelética de la actina y la autofagia. Existen dos complejos mTOR en las células de los mamíferos. El complejo mTOR I (mTORC1) es un complejo mTOR-raptor que regula principalmente el crecimiento celular de forma sensible a la rapamicina, mientras que el complejo mTOR II (mTORC2) es un complejo mTOR-rictor que regula la organización citoesquelética de forma insensible a la rapamicina.

40 [06] La función mejor caracterizada de la mTOR en células de mamíferos es la regulación de la traducción. La quinasa ribosomal S6 (S6K) y la proteína 1 fijadora del factor 4E eucariótico de iniciación (4E-BP1), el sustrato más ampliamente estudiado de la mTOR, son reguladores clave de la traducción proteica. La S6K es la principal proteína quinasa ribosomal en las células de mamíferos. La fosforilación de la proteína S6 por la S6K aumenta selectivamente la traducción de los ARNm que contienen una secuencia de motivo de pirimidinas, y estos ARNm a menudo codifican proteínas ribosómicas y otros reguladores de la traducción. Por tanto, la S6K potencia la capacidad global de traducción de

5 las células. La 4E-BP1, otra diana bien caracterizada de la mTOR, actúa como un receptor de la traducción mediante la fijación e inhibición del factor 4E eucariótico de iniciación de la traducción (eIF4E), que reconoce el extremo terminal 5' de los ARNm eucarióticos. La fosforilación del 4E-BP1 por la mTOR produce la disociación del 4E-BP1 del eIF4E, atenuando así la inhibición del 4E-BP1 al inicio de la traducción dependiente del eIF4E. La sobreexpresión del eIF4E potencia el crecimiento celular al aumentar la traducción de un subconjunto de proteínas clave potenciadoras del crecimiento, incluidas la ciclina D1, c-Myc y VEGF. Por lo tanto, La regulación dependiente de la mTOR tanto del 4E-BP1 como de la S6K puede ser un mecanismo por el cual la mTOR regula positivamente el crecimiento celular. La mTOR integra dos de las señales extracelulares e intracelulares más importantes que intervienen en la regulación del crecimiento celular: los factores de crecimiento y los nutrientes. El factor de crecimiento, como la insulina o el IGF1, y los nutrientes, como los aminoácidos o la glucosa, aumentan la función de la mTOR, según se ha evidenciado por un aumento de la fosforilación de la S6K y el 4E-BP1. La rapamicina o la mTOR negativa dominante inhiben estos efectos, lo que indica que la mTOR integra la regulación de las señales de los factores de crecimiento y los nutrientes.

10 [07] La regulación de las rutas de señalización de la mTOR hacia arriba y hacia abajo se encuentran a menudo alteradas en distintos tipos de cáncer, entre los que se incluyen el cáncer de mama, de pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovárico, tiroides, GI y linfoma. Los oncogenes, incluidos los receptores tirosina quinasa sobreexpresados y los receptores mutantes activados constitutivamente, activan las rutas de señalización mediadas por la PI3K. Las alteraciones adicionales de la ruta de la PI3K–mTOR en el cáncer en el hombre incluyen la amplificación de la subunidad catalítica p110 de la PI3K, la pérdida de la función fosfatasa PTEN, la amplificación de la AKT2, mutaciones en TSC1 o TSC2, y sobreexpresión o amplificación del eIF4E o la S6K1. La mutación o la pérdida de la heterocigosis en TSC1 y TSC2 casi siempre dan lugar a un síndrome de esclerosis tuberosa (TSC). El TSC raramente se asocia con tumores malignos, aunque los pacientes con TSC presentan riesgo de desarrollar un cáncer de riñón con histología de células claras. Aunque la inactivación del TSC puede no conducir a una neoplasia maligna per se, la desregulación de esta ruta parece clave para la angiogénesis en las neoplasias malignas en fase de desarrollo. El TSC2 regula la producción de VEGF de forma tanto dependiente como independiente de la mTOR.

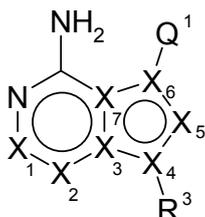
25 [08] Con el descubrimiento reciente de la función de la mTOR (por la mTOR2) independiente de la rapamicina en la fosforilación de la AKT (en S473), importante en la regulación de la supervivencia celular y en la modulación de la PKCa, que juega un importante papel en la regulación de la organización citoesquelética de la actina, se cree que la inhibición de la función de la mTOR por la rapamicina es parcial. Por lo tanto, será necesario descubrir un inhibidor directo de la mTOR-quinasa que inhiba completamente la función del mTORC1 y el mTORC2, para lograr una actividad antitumoral más amplia y una eficacia mayor. En el presente documento describimos el descubrimiento de inhibidores directos de la mTOR-quinasa, que pueden ser usados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer —entre los que se incluyen el cáncer de mama, pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovárico, tiroides, GI y linfoma— así como en otras indicaciones, tales como la artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple e inmunosupresión.

35 [09] El reciente éxito de Tarceva™, un inhibidor de la EGFR-quinasa en el tratamiento del CPCNP, y el éxito previo con Gleevec™ en el tratamiento de la LMC, indican que es posible desarrollar inhibidores de quinastas selectivos para el tratamiento efectivo del cáncer. Aunque existen diversos agentes anticancerosos incluidos los inhibidores de quinastas, continúa siendo necesario mejorar los fármacos anticancerosos, y sería conveniente desarrollar nuevos compuestos con mayor selectividad, potencia o con menor toxicidad o con menos efectos secundarios.

40 [010] Así pues, para tratar a los pacientes de cáncer es conveniente desarrollar compuestos que posean capacidad de inhibición de la mTOR. Además, dichos compuestos pueden ser activos sobre otras quinastas (como por ejemplo, PI3K, Src y KDR) para aumentar la eficacia en el cáncer de mama, en el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP), carcinoma de células renales, linfoma de células del manto, cánceres endometriales u otros síndromes hamartomatosos.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 [011] Los compuestos representados por su fórmula (I)

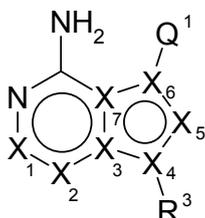


(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, son inhibidores de la mTOR con utilidad en el tratamiento del cáncer.

DESCRIPCIÓN AL DETALLE DEL INVENTO

[012] Los compuestos del presente invento están representados por su fórmula (I),



(I)

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde:

X₁ es un aa C-(E'); es un aa N o C-(E');

X₃ y X₅ son N;

X₄, X₆, y X₇ son C;

10 R³ es hidrógeno C₈₋₁₀ alquilo, ciclo C₃₋₁₀ alquilo, aminometilciclo C₃₋₁₀ alquilo, biciclo C₅₋₁₀ alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterobiciclo C₅₋₁₀ alquilo, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes G¹¹ independientes;

Q¹ es -A(R¹)_mB(W)_n o -B(G¹¹)_nA(Y)_m;

15 A y B son, respectivamente, anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 y 6 miembros fusionados conjuntamente para formar un sistema heteroaromático de 9 miembros seleccionado a partir de indolilo, benzamidazolilo, bemoxazolilo, benzofuranilo y benzotienilo, pero excluyendo 5-benzo[b]furilo y 3-indolilo;

20 R¹ es, independientemente, hidrógeno, -N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), hetarilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), C₁₋₆ alquilo, -C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ S(O)₀₋₂ NR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ NR³¹¹R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ COR³²¹, -C₀₋₈alquil-NR³¹¹CO₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹CONR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-CON(R³¹¹) S(O)₀₋₈R³²¹, -C₀₋₈ alquil-CO₂R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈alquil-O-C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₆ alquilarilo, -C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquil C₃₋₈cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹R³²¹, -C₂₋₈ alquenoilo, -C₂₋₈ alquinilo, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂; siempre que Q¹ no sea N-metil-2-indolilo ni N-(fenilsulfonyl)-2-indolilo;

30 W es, independientemente, hidrógeno, -N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), hetarilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), C₁₋₆ alquilo, -C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹² S(O)₀₋₂R³²², -C₀₋₈ alquil-NR³¹² S(O)₀₋₂ NR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹²R³²¹, -C₀₋₈ alquil-CON(R³¹¹)S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ NR³¹²R³²³, -C₀₋₈ alquil-NR³¹²COR³², -C₀₋₈ alquil-NR³¹²CONR³²²R³³², -C₀₋₈ alquil-CONR³¹²R³²², -C₀₋₈ alquil-CO₂R³¹², -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ R³¹², -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilciclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -Oarilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquil C₃₋₈cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹²)-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹²)-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹²)-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹²)-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹²)-C₀₋₈ alquilhetarilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹²R³²², -C₀₋₈ alquenoilo, -C₂₋₈ alquinilo, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂; siempre que Q¹ no sea 4-benciloxi-2-indolilo;

40 Y es, independientemente, hidrógeno, -N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), hetarilo (opcionalmente sustituidos con 1 o más grupos R³¹), -C₀₋₆ alquilo, -C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ S(O)₀₋₂ NR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹CO₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-CON(R³¹¹)S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ NR³¹¹R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹COR³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹CONR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-

CONR³¹¹R³²¹, -C₀₋₈ alquil-CO₂R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₆ alquilarilo, -C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquil C₃₋₈cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹R³²¹, -C₂₋₈ alqueno, -C₂₋₈ alquino, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂; siempre que Q¹ no sea 2-carboxi-5-benzo[b]tiofenilo;

G¹¹ es halo, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹², -NR³¹²R³²², -C(O)R³¹², -C(O)C₃₋₈ cicloalquilo, -CO₂ C₃₋₈ cicloalquilo, -CO₂R³¹², -C(=O)NR³¹²R³²², NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹², -SO₂NR³¹²R³²², NR³¹²(C=O)R³²², NR³¹²C(=O)OR³²², NR³¹²C(=O)NR³²²R³³², NR³¹²S(O)₀₋₂R³²², -C(=S)OR³¹², -C(=O)SR³¹², -NR³¹²C(=NR³²²)NR³³²R³⁴¹, -NR³¹²C(=NR³²²)OR³³², -NR³¹²C(=NR³²²)SR³³², -OC(=O)OR³¹², -OC(=O)NR³¹²R³²², -OC(=O)SR³¹², -SC(=O)OR³¹², -SC(=O)NR³¹²R³²², -P(O)OR³¹²OR³²², C₁₋₁₀ alquildieno, C₀₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alqueno, C₂₋₁₀ alquino, -C₁₋₁₀ alcoxi C₁₋₁₀ alquilo, -C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alqueno, -C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alquino, -C₁₋₁₀ alquiltio C₁₋₁₀ alquilo, -C₁₋₁₀ alquiltio C₂₋₁₀ alqueno, -C₁₋₁₀ alquiltio C₂₋₁₀ alquino, ciclo C₃₋₁₀ alquilo, ciclo C₃₋₁₀ alqueno, -ciclo C₃₋₈ alquil C₁₋₁₀ alquilo, -ciclo C₃₋₈ alqueno C₁₋₁₀ alquilo, -ciclo C₃₋₈ alquil C₂₋₁₀ alqueno, -ciclo C₃₋₈ alqueno C₂₋₁₀ alqueno, -ciclo C₃₋₈ alqueno C₂₋₁₀ alquino, heterociclil-C₀₋₁₀ alquilo, heterociclil-C₂₋₁₀ alqueno, o -heterociclil-C₂₋₁₀ alquino, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes halo, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹³, -NR³¹³R³²³, -C(O)R³¹³, -CO₂R³¹³, -C(=O)NR³¹³R³²³, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹³, -SO₂NR³¹³R³²³, -NR³¹³C(=O)R³²³, -NR³¹³C(=O)OR³²³, -NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³, -NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³, -C(=S)OR³¹³, -C(=O)SR³¹³, -NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴², -NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³, -NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³, -OC(=O)OR³¹³, -OC(=O)NR³¹³R³²³, -OC(=O)SR³¹³, -SC(=O)OR³¹³, -P(O)OR³¹³OR³²³, o -SC(=O)NR³¹³R³²³ independientes;

o G¹¹ es aril-C₀₋₁₀ alquilo, aril-C₂₋₁₀ alqueno, aril-C₂₋₁₀ alquino, hetaril-C₀₋₁₀ alquilo, hetaril-C₂₋₁₀ alqueno, o hetaril-C₂₋₁₀ alquino, donde el punto de unión es desde la izquierda o desde la derecha según está escrito, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes halo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹³, -NR³¹³R³²³, -C(O)R³¹³, -CO₂R³¹³, -C(=O)NR³¹³R³²³, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹³, -SO₂NR³¹³R³²³, -NR³¹³C(=O)R³²³, -NR³¹³C(=O)OR³²³, -NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³, -NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³, -C(=S)OR³¹³, -C(=O)SR³¹³, -NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴², -NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³, -NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³, -OC(=O)OR³¹³, -OC(=O)NR³¹³R³²³, -OC(=O)SR³¹³, -SC(=O)OR³¹³, -P(O)OR³¹³OR³²³, o -SC(=O)NR³¹³R³²³ independientes; siempre que G¹¹ no sea N-CH₂CO₂H cuando R³ sea 4-piperidinil;

R³¹, R³², R³³, R³¹¹, R³²¹, R³³¹, R³¹², R³²², R³³², R³⁴¹, R³¹³, R³²³, R³³³, y R³⁴², en cada caso, es -C₀₋₈alquilo sustituido independiente y opcionalmente por un sustituyente arilo, heterociclilo o hetarilo, o C₀₋₈alquil sustituido opcionalmente por 1-6 halo, -CON(-C₀₋₈alquilo)(-C₀₋₈alquilo), -CO(C₀₋₈alquilo), -OC₀₋₈alquilo, -O arilo, -O hetarilo, -O heterociclilo, -S(O)₀₋₂ arilo, -S(O)₀₋₂ hetarilo, -S(O)₀₋₂ heterociclilo, -S(O)₀₋₂C₀₋₈ alquilo, -N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈ alquilo), -N(C₀₋₈ alquilo) CON(-C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈ alquilo), -N(-C₀₋₈ alquilo)CO(C₁₋₈ alquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CO(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CO₂ (C₁₋₈alquilo), -S(O)₁₋₂N(C₀₋₈alquilo)(-C₀₋₈alquilo), -CON(C₃₋₈cicloalquilo) (C₃₋₈cicloalquilo), -CON(C₀₋₈alquilo)(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CON(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CON(C₃₋₈cicloalquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CON (C₃₋₈cicloalquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CO₂(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CO₂(C₃₋₈cicloalquilo), S(O)₁₋₂N (C₀₋₈alquilo)(C₃₋₈cicloalquilo), C₂₋₈alqueno, C₂₋₈alquino, CN, CF₃, OH, independientes o sustituido opcionalmente por sustituyentes arilo; así como cualquiera de los anteriores grupos acilo, heterociclilo, hetarilo, alquilo o cicloalquilo pueden ser sustituidos opcional e independientemente con -N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, hetarilo, C₀₋₆ alquilo, C₀₋₆ alquilociclilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) -S(O)₀₋₂-(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂-N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) CO(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) CO-N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-CON(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₁₋₈ alquil-CO₂-(C₀₋₈ alquilo), -C₀₋₈ alquil S(O)₀₋₂ (C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilociclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterociclo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-(C₀₋₈alquilo) -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-(C₀₋₈alquilociclilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilheterarilo, C₂₋₈ alqueno, C₂₋₈ alquino, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂,

-C₀₋₈ alquil-C₃₋₈ cicloalquilo,

-C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilo,

-C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo),

50 -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂-(C₀₋₈alquilo), o

heterociclilo sustituido opcionalmente por 1-4 C₀₋₈alquilo independiente, ciclilo, o sustituido con sustituyentes ciclilo;

5 E^1 es en cada caso, independientemente, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR_2$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(=O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-CONR^{31}R^{32}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{0-2}R^{31}$, $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}C(=O)R^{32}$, $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$, $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{31}S(O)_{2-2}R^{32}$, $-C(=S)OR^{31}$, $-C(=O)SR^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$, $-NR^{31}C(=NR^{31})SR^{31}$, $-OC(=O)OR^{31}$, $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$, $-OC(=O)SR^{31}$, $-SC(=O)OR^{31}$, $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$, C_{0-10} alquilo, C_{2-10} alqueno, C_{2-10} alquino, $-C_{1-10}$ alcoxi C_{1-10} alquilo, $-C_{1-10}$ alcoxi C_{2-10} alqueno, $-C_{1-10}$ alcoxi C_{2-10} alquino, $-C_{1-10}$ alquilio C_{1-10} alquilo, $-C_{1-10}$ alquilio C_{2-10} alqueno, $-C_{1-10}$ alquilio C_{2-10} alquino, ciclo C_{3-10} alquilo, ciclo C_{3-10} alqueno, ciclo C_{3-8} alquil C_{1-10} alquilo, ciclo C_{3-6} alquil C_{1-10} alquilo, ciclo C_{3-6} alquil C_{2-10} alqueno, ciclo C_{3-8} alqueno, ciclo C_{3-8} alquil C_{2-10} alquino, ciclo C_{3-8} alqueno C_{2-10} alquino, heterocicli- C_{0-10} alquilo, heterocicli- C_{2-10} alqueno, o heterocicli- C_{2-10} alquino, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, oxo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(=O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{2-2}R^{31}$, $-SO_2NR^{31}$, $-NR^{31}C(=O)R^{32}$, $-NR^{31}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{31}$, $-C(=S)OR^{31}$, $-C(=O)SR^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$, $-OC(=O)OR^{31}$, $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$, $-OC(=O)SR^{31}$, $-SC(=O)OR^{31}$, o $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ como sustituyentes;

10 o E^1 es en cada caso, independientemente, aril- C_{0-10} alquilo, aril- C_{2-10} alqueno, aril- C_{2-10} alquino, hetaril- C_{0-10} alquilo, hetaril- C_{2-10} alqueno, o hetaril- C_{2-10} alquino, donde el punto de unión es desde la izquierda o desde la derecha según está escrito, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{31}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-C(=O)NR^{31}R^{32}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{0-2}R^{31}$, $-S(O)_{0-2}NR^{31}R^{32}$, $-NR^{31}C(=O)R^{32}$, $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$, $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$, $-C(=S)OR^{31}$, $-C(=O)SR^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{31}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$, $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$, $-OC(=O)OR^{31}$, $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$, $-OC(=O)SR^{31}$, $-SC(=O)OR^{31}$, o $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ como sustituyentes;

20 en los casos de $-NR^{31}R^{32}$, $-NR^{311}R^{321}$, $-NR^{312}R^{322}$, $-NR^{332}R^{341}$, $-NR^{313}R^{323}$, y $-NR^{323}R^{333}$, los correspondientes R^{31} y R^{32} , R^{311} y R^{321} , R^{312} y R^{322} , R^{331} y R^{341} , R^{313} y R^{323} , y R^{323} y R^{333} se toman opcionalmente de forma conjunta con el átomo de nitrógeno al que se unan para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; donde dicho anillo en cada caso, independientemente, es sustituido opcionalmente por uno o más independientes $-N(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, hetarilo, C_{0-6} alquilo, $-C_{0-8}$ alquil C_{3-8} cicloalquilo, C_{0-8} alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo) $S(O)_{0-2}$ C_{0-8} alquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo) $S(O)_{0-2}$ $N(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo) $CO_2(C_{0-8}$ alquilo), C_{0-8} alquil- $CON(C_{0-8}$ alquilo) $S(O)_{0-2}$ (C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $S(O)_{0-2}$ - $N(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo) $CO(C_{0-8}$ alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo) $CON(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $CON(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $CO_2(C_{0-8}$ alquilo), $-C_{0-8}$ alquil $S(O)_{0-2}$ (C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $O-C_{0-8}$ alquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $O-C_{0-8}$ alquilcicli, $-C_{0-8}$ alquil- $O-C_{0-8}$ alquilheterocicloalquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $O-C_{0-8}$ alquilarilo, $-Oarilo$, $-C_{0-8}$ alquil- $O-C_{0-8}$ alquilhetarilo, $-C_{0-8}$ alquil- $S-C_{0-8}$ alquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $S-C_{0-8}$ alquil C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $S-C_{0-8}$ alquilheterocicloalquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $S-C_{0-8}$ alquilarilo, $-4C_{0-8}$ alquil- $S-C_{0-8}$ alquilhetarilo, $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)- C_{0-8} alquil C_{3-8} cicloalquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)- C_{0-8} alquilheterocicloalquilo, $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)- C_{0-8} alquilarilo, $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)- C_{0-8} alquilhetarilo. $-C_{0-8}$ alquil- $N(C_{0-8}$ alquilo)(C_{0-8} alquilo), C_{2-8} alqueno, C_{2-8} alquino, NO_2 , CN , CF_3 , OCF_3 , u $OCHF_2$ como sustituyentes; donde dicho anillo en cada caso, opcional e independientemente, incluye uno o más heteroátomos distintos del nitrógeno;

m es 0, 1, 2, o 3;

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

aa es 0 o 1; y

siempre que la fórmula I no sea

40 ácido *trans*-4-[8-amino-1-(7-cloro-4-hidroxi-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico,
 ácido *cis*-3-[8-amino-1-(7-cloro-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclobutanocarboxílico,
 o ácido *trans*-4-{8-amino-1-(7-(3-isopropil)fenil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico.
 45 ácido *trans*-4-{8-amino-1-(7-(2,5-dicloro)fenil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico.

45 [013] Conforme a un aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

50 [014] En una realización de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es $A(R^1)_mB(W)_n$; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

[015] En otra realización de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es $-B(G^{11})_nA(Y)_m$; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

5 [016] En otra realización más de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por indolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

[017] En otra realización más de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por benzotienil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

10 [018] En una realización de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por bencinidazolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

15 [019] En otra realización de este aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 y X_2 son CH; X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por benzoxazolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

[020] Conforme a un segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

20 [021] En una realización del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es $-A(R^1)_mB(W)_n$; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

[022] En otra realización del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es $-B(G^{11})_nA(Y)_m$; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

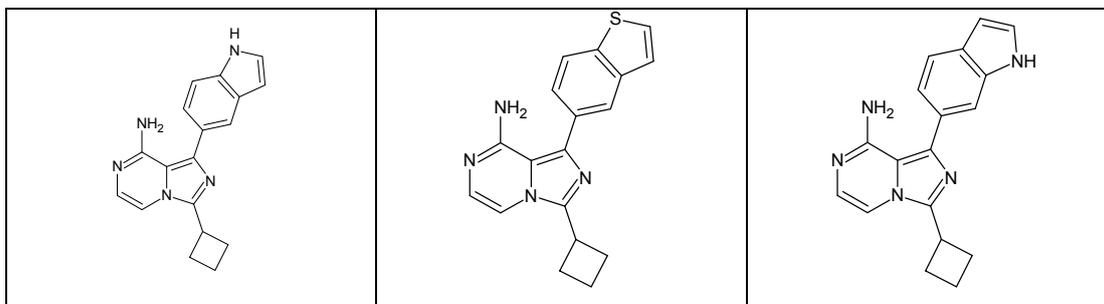
25 [023] En otra realización más del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por indolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

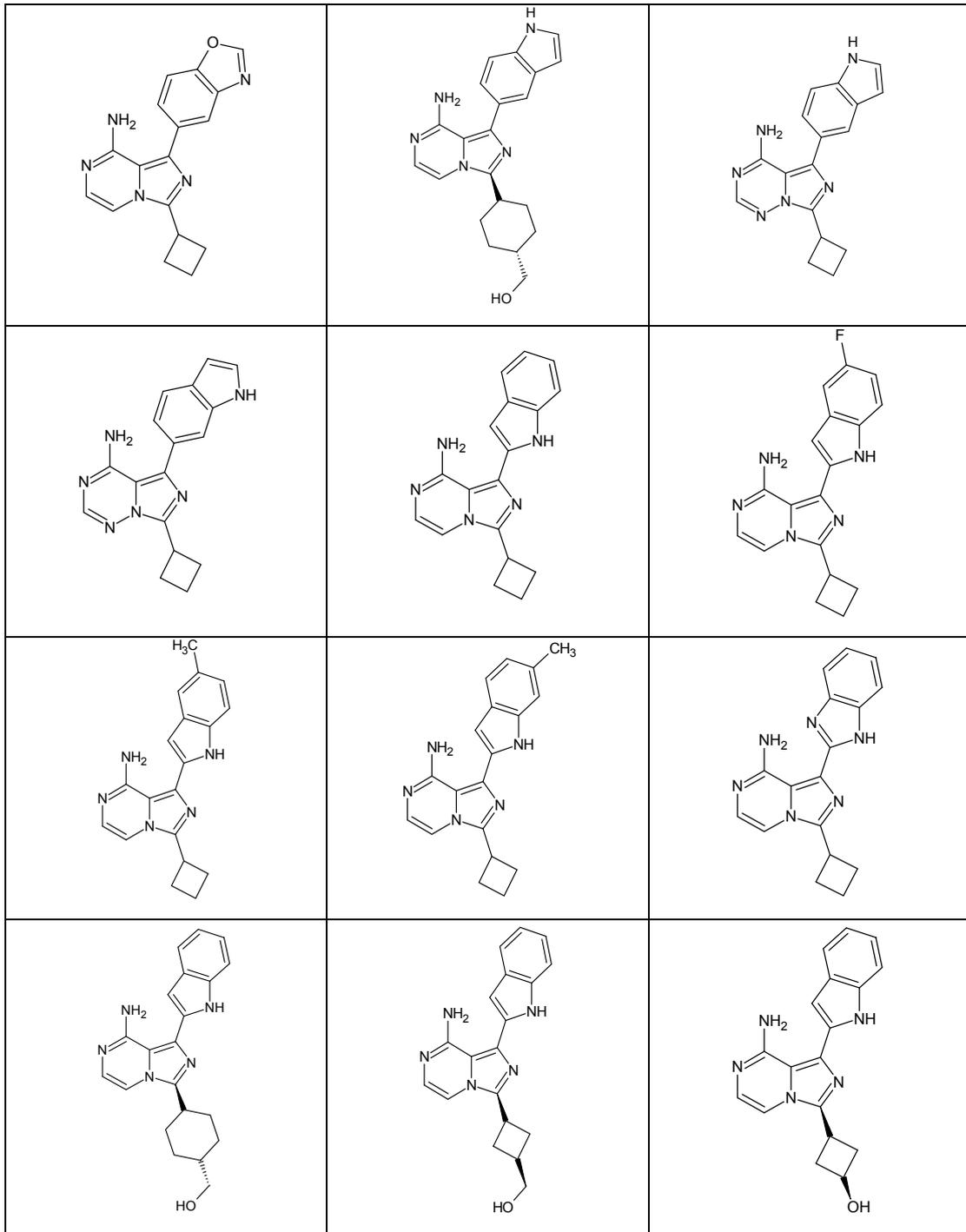
30 [024] En otra realización más del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por bencinidazolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

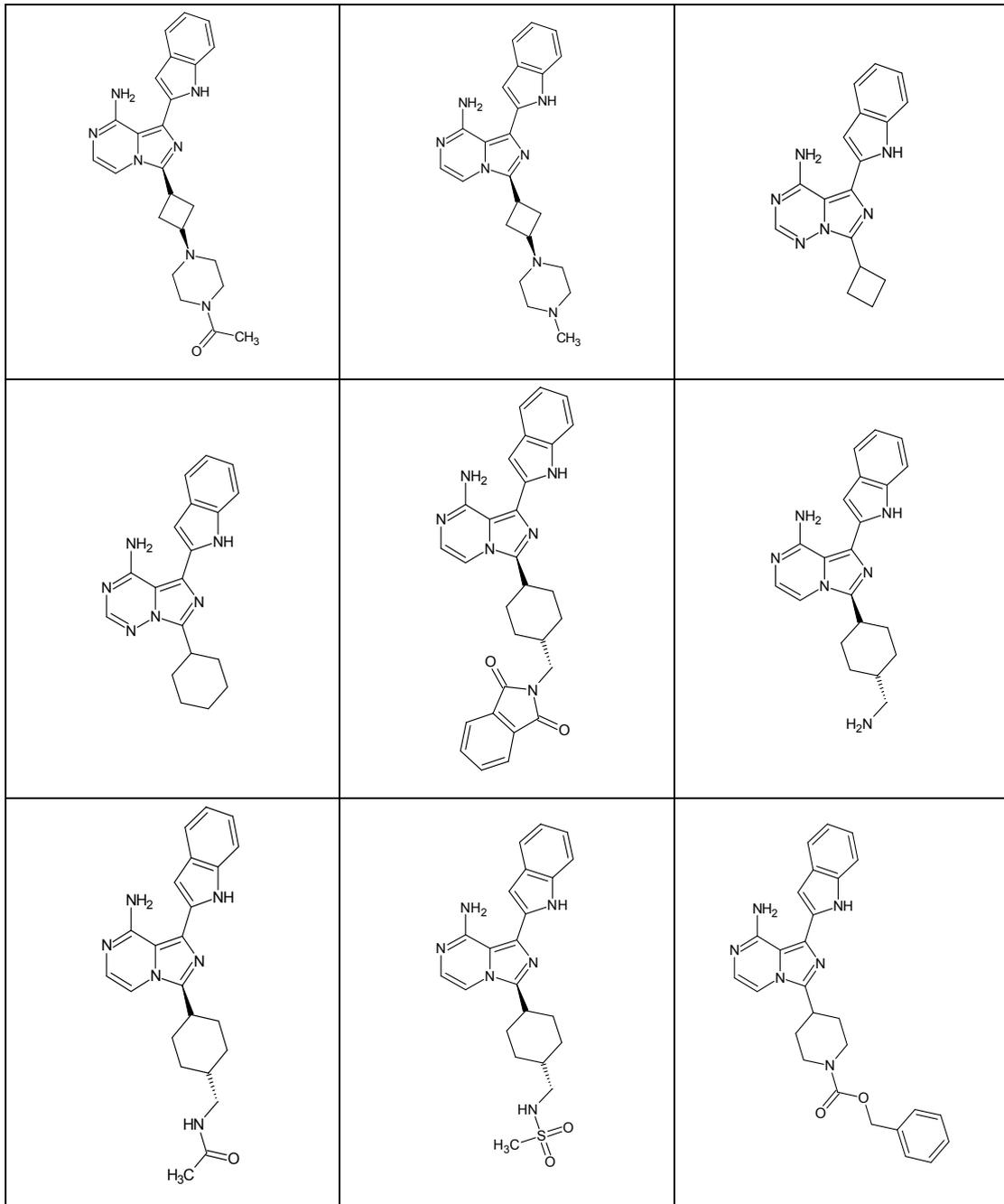
[025] En otra realización del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por benzoxazolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

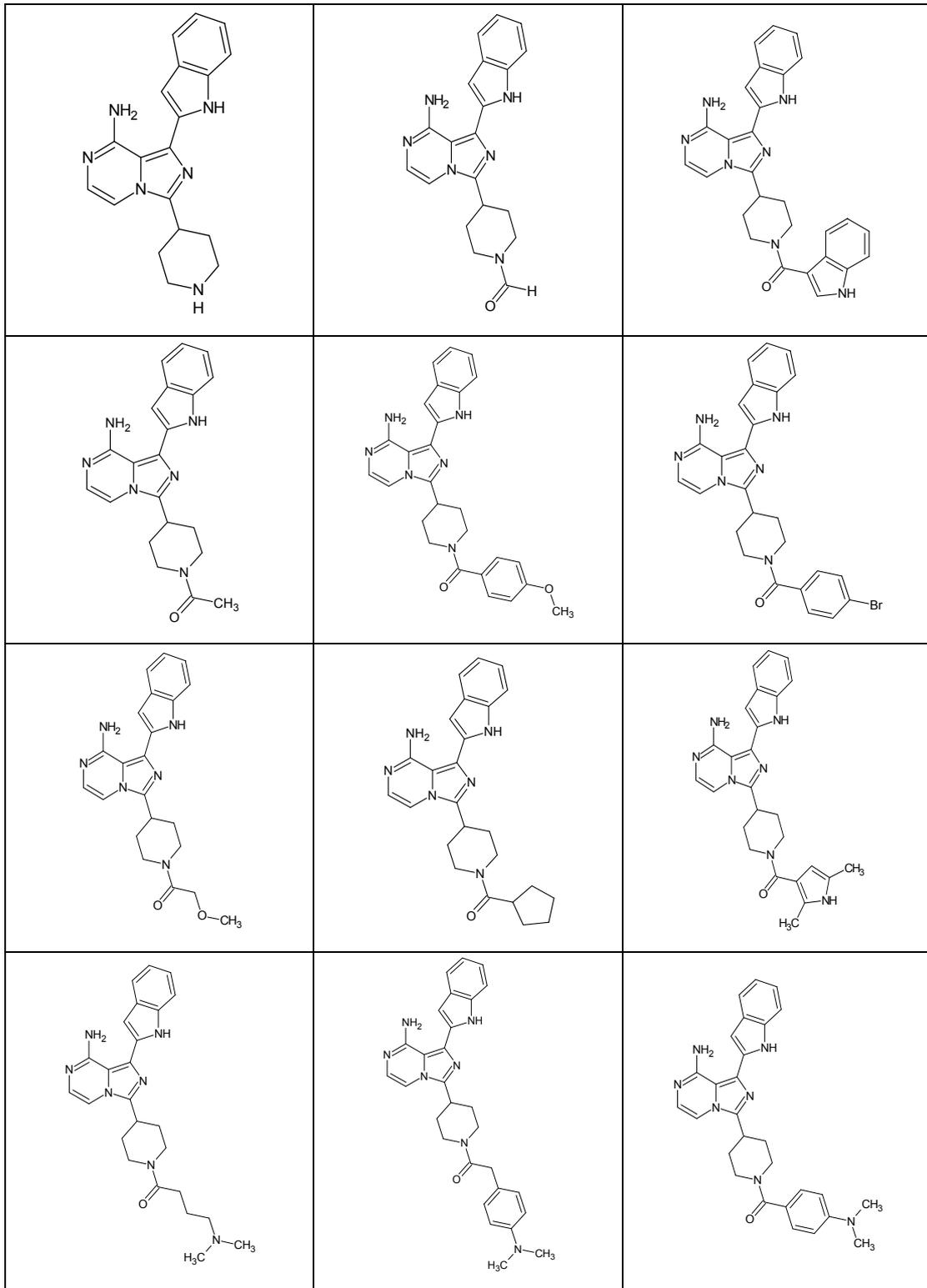
35 [026] Y en otra realización del segundo aspecto de la presente invención, los compuestos representados en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X_1 es CH; X_2 , X_3 y X_5 son N; y X_4 , X_6 y X_7 son C; Q^1 es sustituido opcionalmente por benzoxazolil; y las demás variables son como se han descrito anteriormente en la fórmula I.

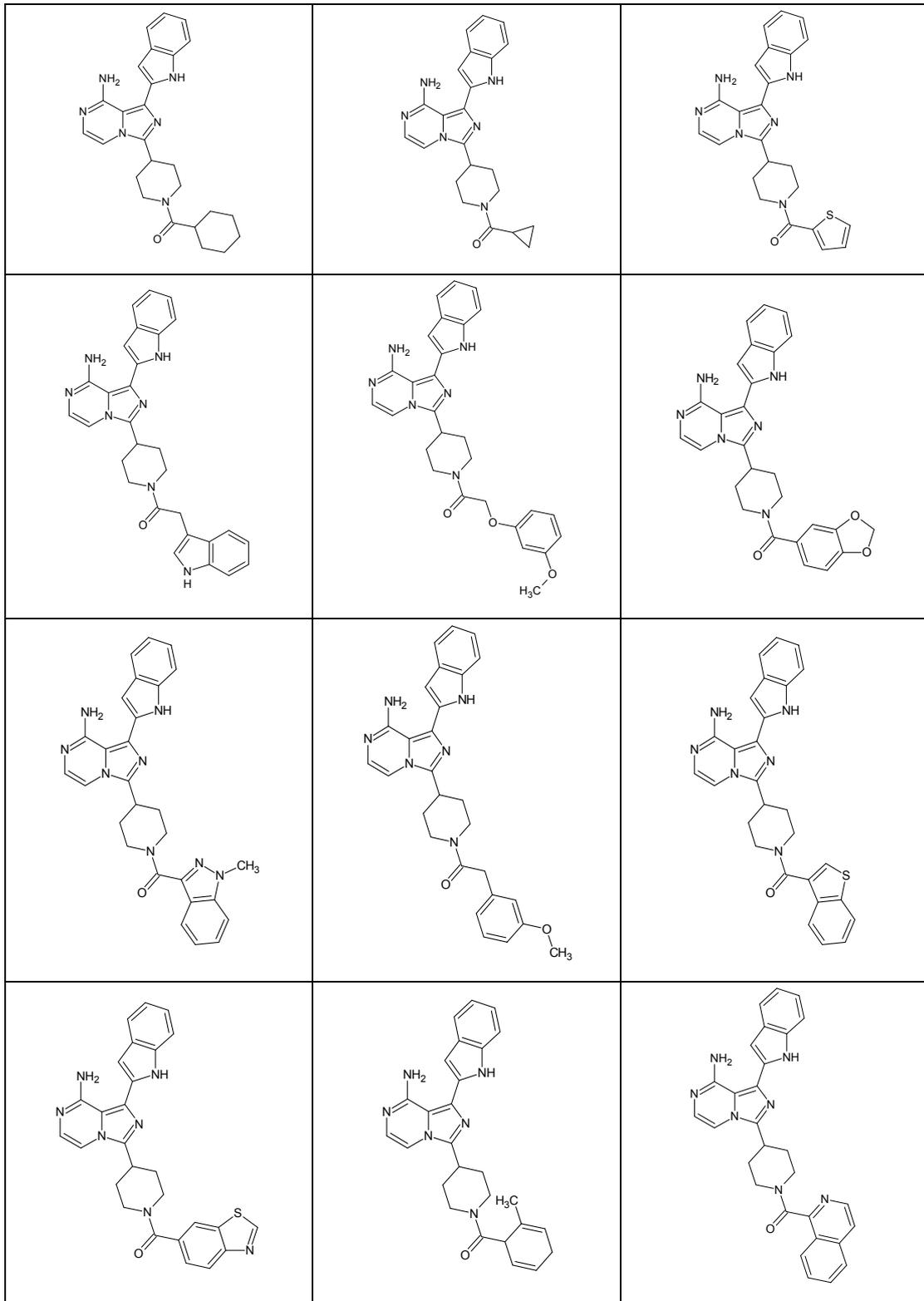
[027] Los compuestos de la presente invención incluyen:

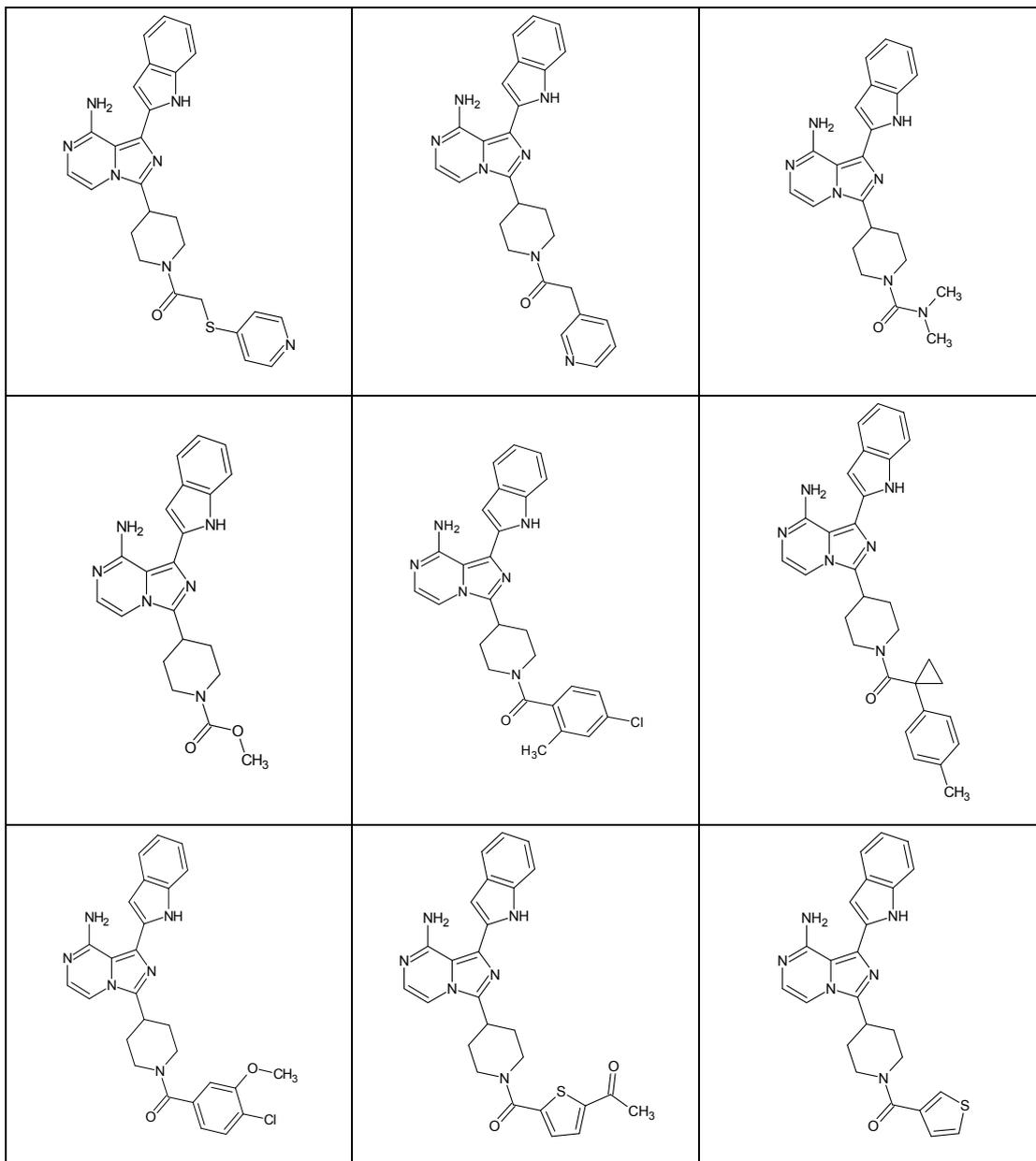


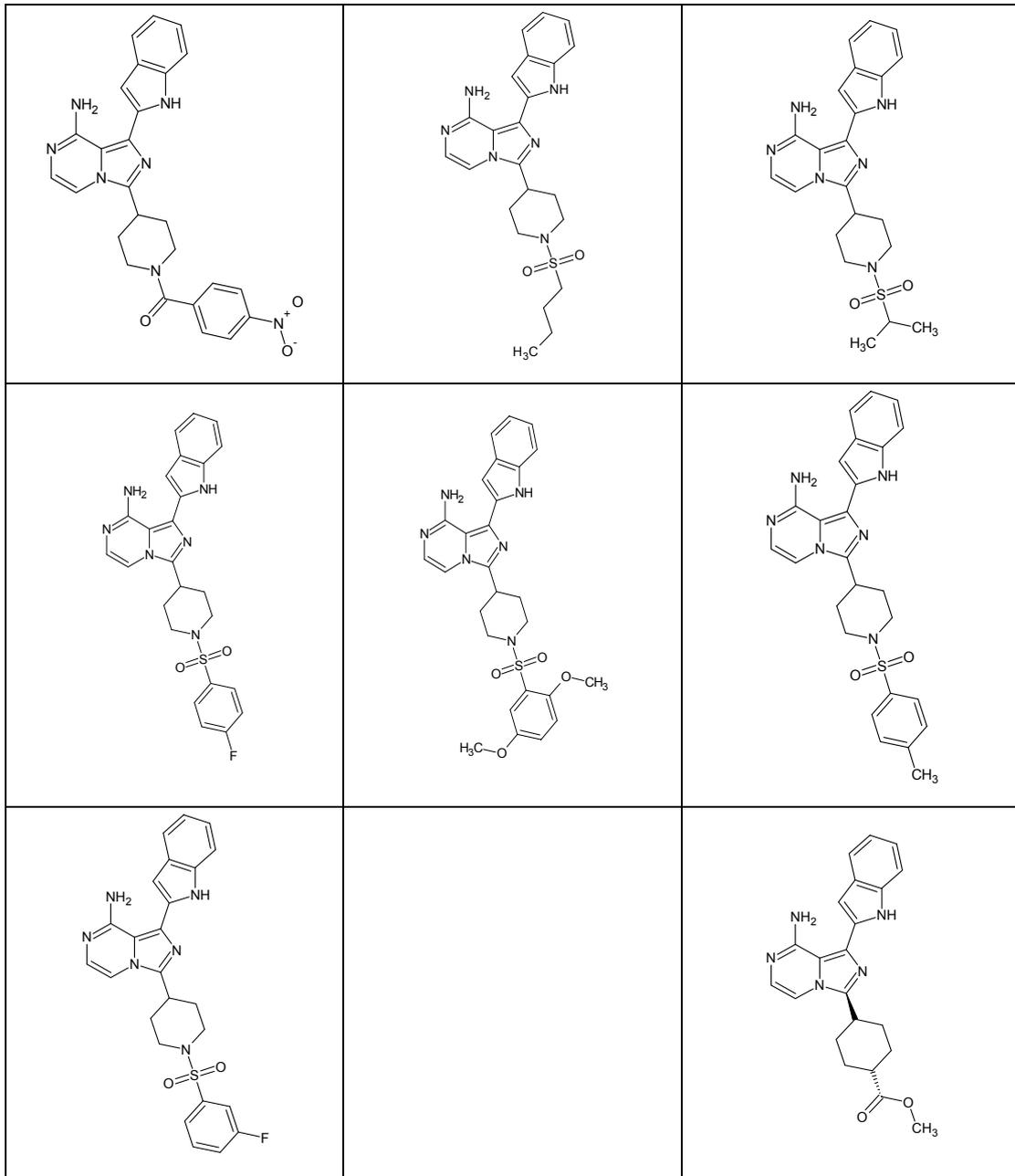


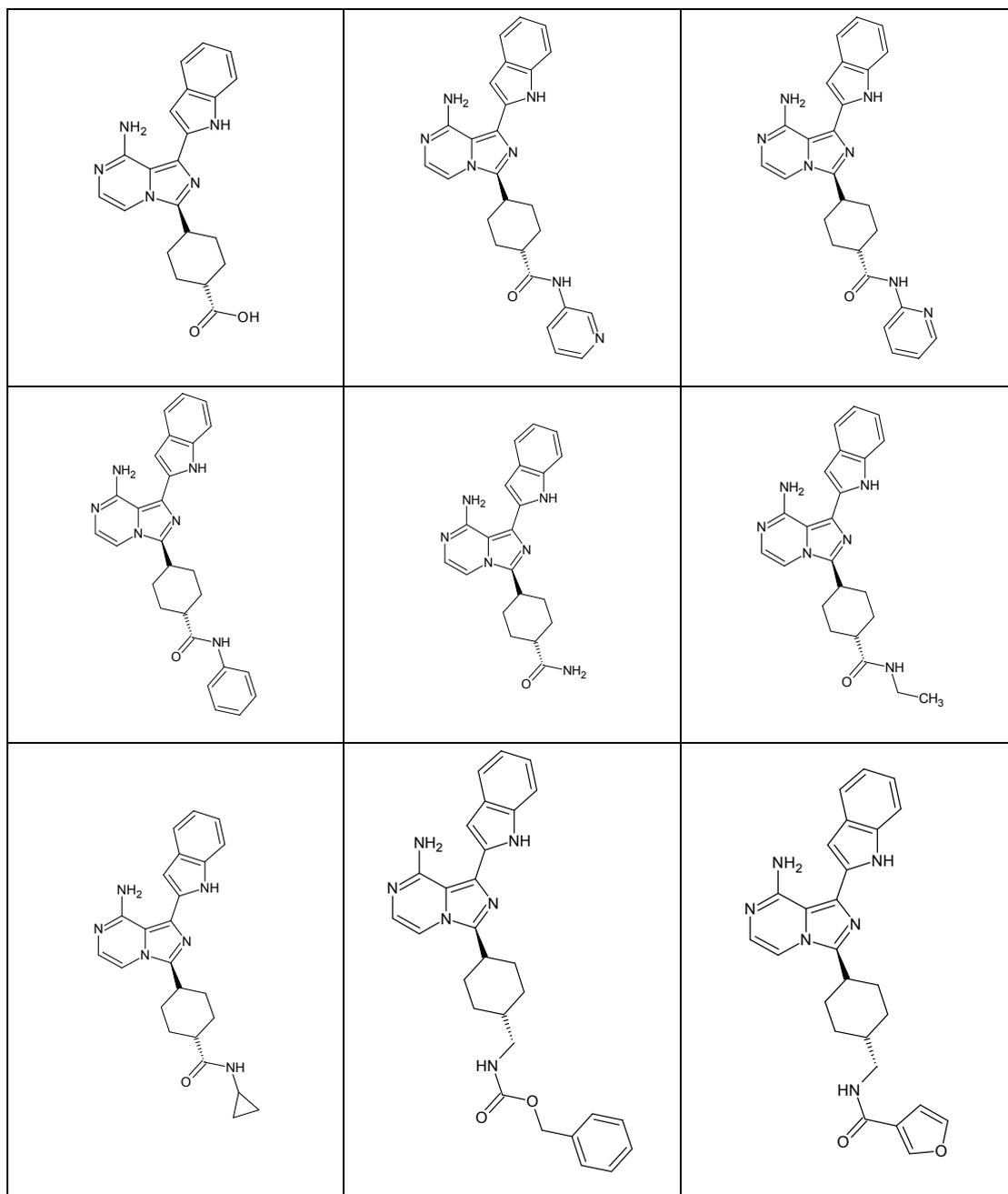


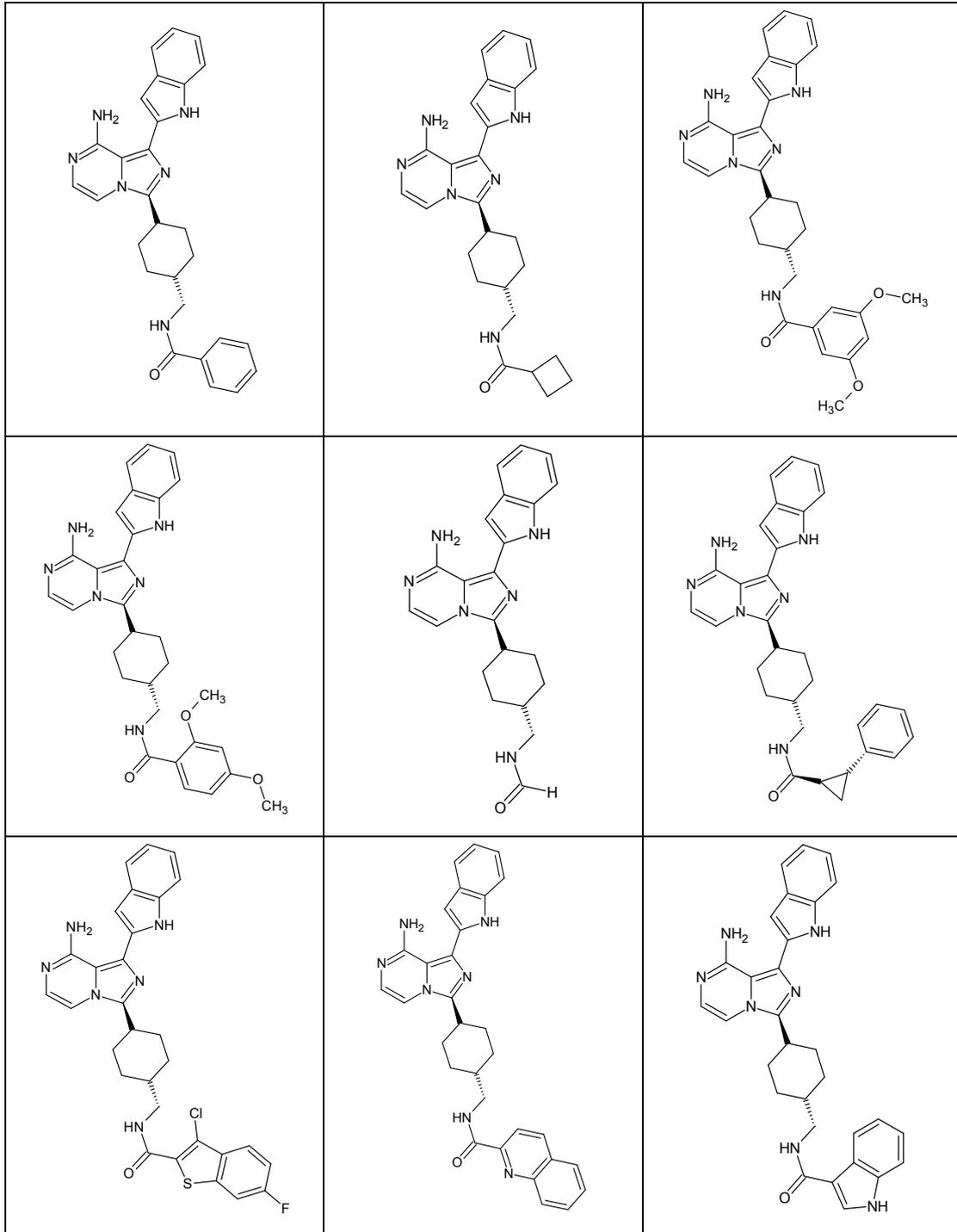


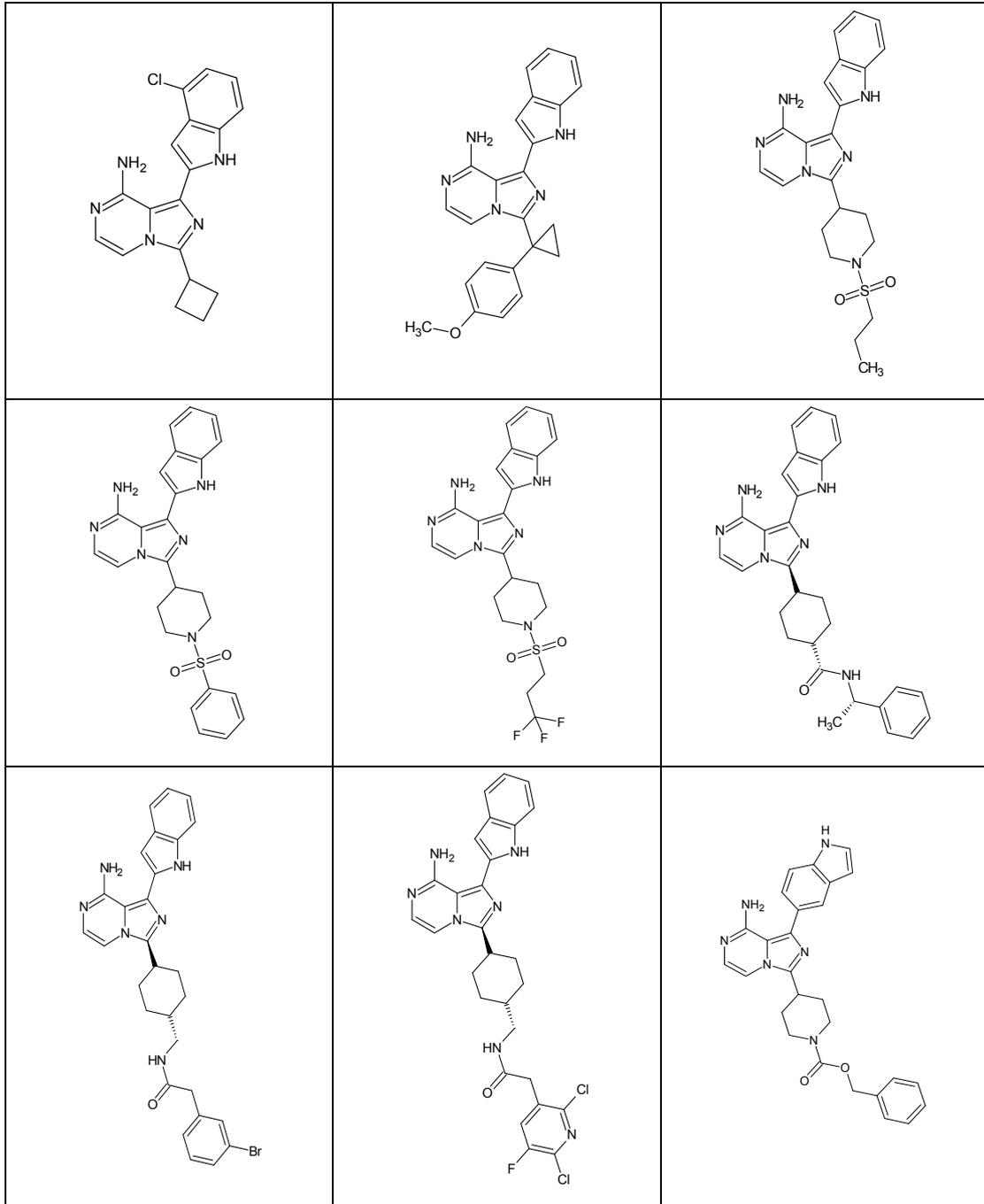


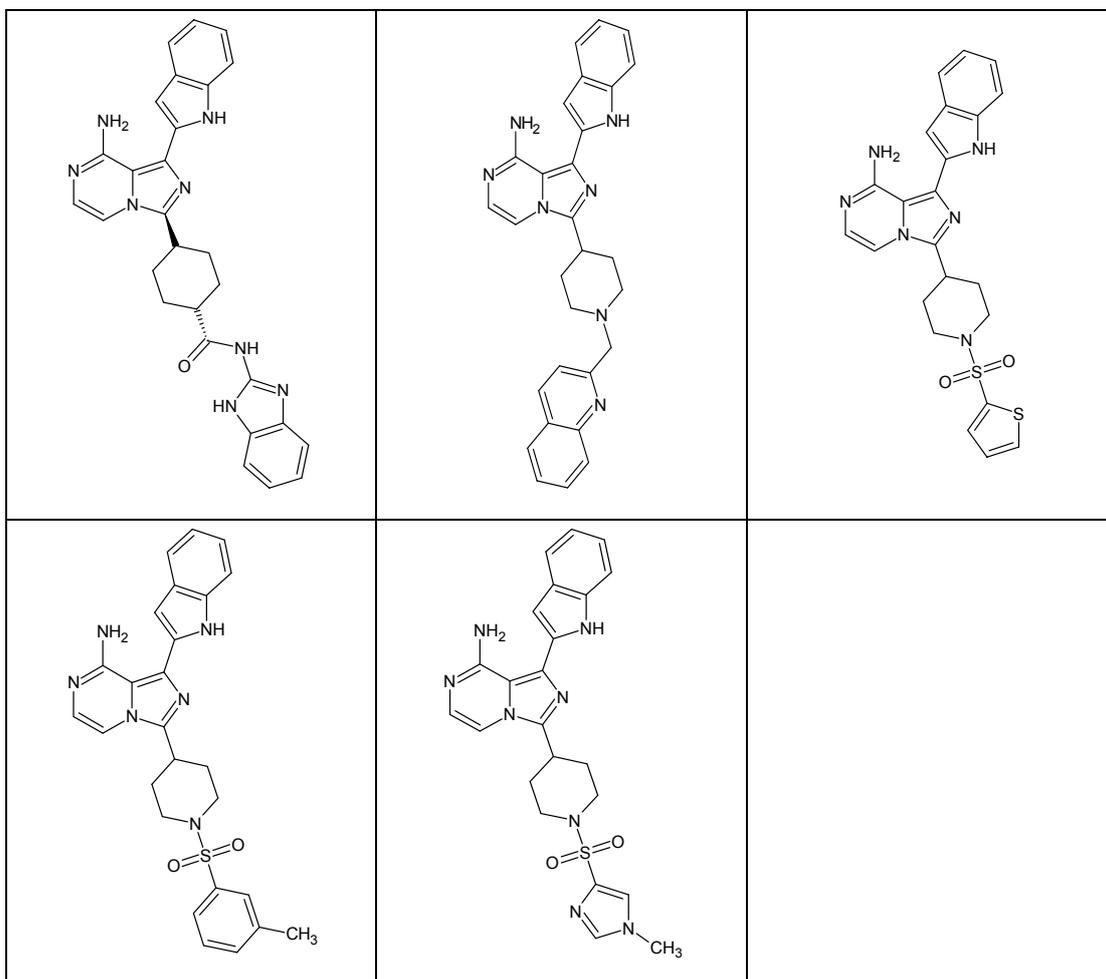












o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

[028] La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

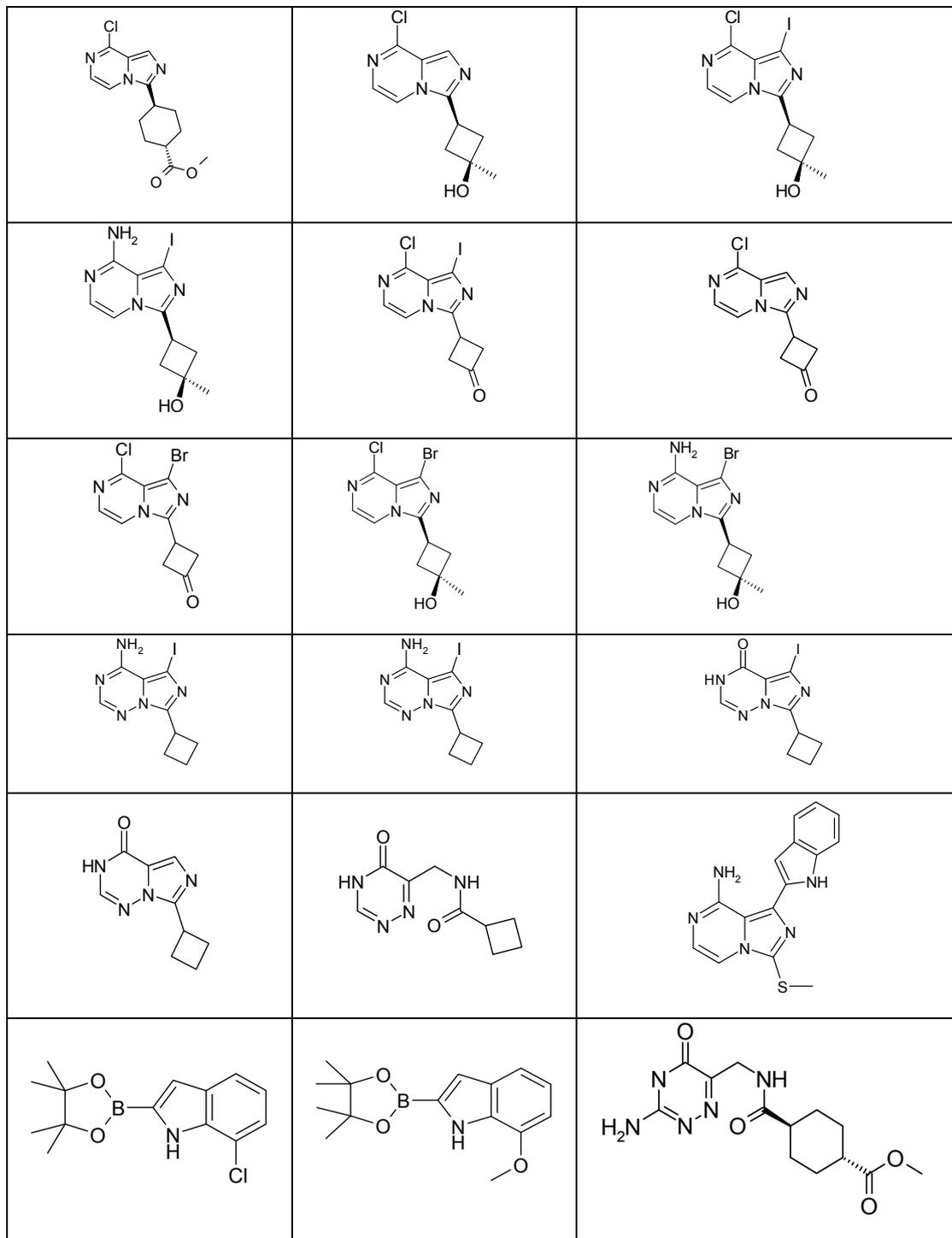
5 [029] La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y un agente antineoplásico, antitumoral, antiangiogénico, quimioterapéutico o un agente terapéutico anticanceroso citotóxico o inhibidor de la angiogénesis.

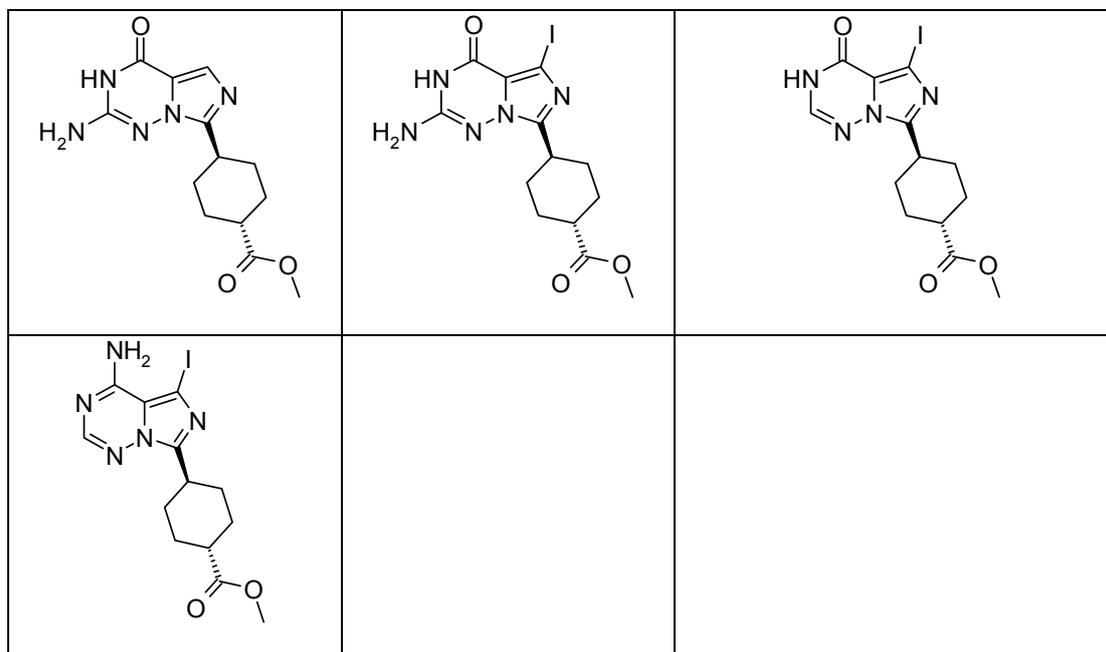
[030] La presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo.

10 [031] El trastorno hiperproliferativo puede ser cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de la sangre, cáncer de hígado, cáncer ovárico, cáncer de tiroides, cáncer del tracto GI, linfoma, carcinoma de células renales, linfoma de células del manto, o cáncer de endometrio,

15 [032] La presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple o inmunosupresión.

[033] Los compuestos útiles para fabricar los compuestos de la invención incluyen compuestos representados por





o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

[034] En todas las circunstancias anteriores, las valencias prohibidas o inestables, N-S y puentes N-halógenos quedan excluidos.

- 5 [035] Según se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, "alquilo" y los demás grupos que lleven el prefijo "alqu", como por ejemplo, alcoxi, alcanilo, alquenilo, alquinilo y similares, se refiere a cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. "Alquenilo", "alquinilo" y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que tienen al menos una unión carbono-carbono insaturada.
- 10 [036] Según se utiliza en el presente documento, "C₀₋₄alquilo" se utiliza por ejemplo para referirse a un alquilo que tiene de 0 a 4 carbonos —decir, 0, 1, 2, 3 o 4 carbonos con una configuración lineal o ramificada. Un alquilo que no posee carbono es hidrógeno cuando el alquilo es un grupo terminal. Un alquilo que no posee carbono es un puente directo cuando el alquilo es un grupo que actúa como puente (de conexión).
- 15 [037] Los términos "cicloalquilo", "anillo carbocíclico", "cíclico" o "ciclilo" se refieren a anillos carbocíclicos de 3 a 10 miembros mono o policíclicos, parcialmente aromáticos o no aromáticos que no contienen heteroátomos e incluyen carbociclos mono, bi y tricíclicos saturados, así como sistemas fusionados y unidos por puentes. Dichos sistemas de anillos fusionados pueden incluir un anillo que esté parcial o totalmente insaturado, como un anillo benceno, para formar sistemas de anillos fusionados, como los carbociclos benzofusionados. El cicloalquilo incluye tales sistemas de anillos fusionados como sistemas de anillos espirofusionados. Los ejemplos de cicloalquilo y de anillos carbocíclicos incluyen C₃₋₈cicloalquilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.
- 20 [038] El término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- [039] El término "carbamoilo", a menos que se describa específicamente de otro modo, significa -C(O)-NH- o -NH-C(O)-.
- 25 [040] El término "arilo" es bien conocido por los químicos. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo.
- [041] El término "heterarilo" es bien conocido por los químicos. El término incluye anillos heteroarilo de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el oxígeno y el azufre no se encuentran en posición contigua. Ejemplos de tales anillos heteroarilo son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, y triazinilo. El término "hetarilo" incluye anillos hetarilo con sistemas de anillos carbocíclicos fusionados que se encuentran parcial o totalmente insaturados, como un anillo benceno, para formar un hetarilo benzofusionado. Por ejemplo, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina y similares.

[042] A menos que se especifique lo contrario, Los términos "anillo heterocíclico", "heterociclo", "heterocíclico" y "heterocicliil" son equivalentes, y se definen como cíclicos aunque también contienen uno o más átomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S (y óxidos de N y S), puesto que dichos derivados poseen valencias adecuadas y estables. El término incluye anillos saturados de 4 a 8 miembros que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados a partir de oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen azetidina, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina y similares. Otros ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen formas oxidadas de azufre con anillos. Así pues, tetrahidrotiofeno-1-óxido, tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahidropirano-1-óxido, tetrahidropirano-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido y tiazolidina-1,1-dióxido también se consideran anillos heterocíclicos. El término "heterocíclico" también incluye sistemas de anillos fusionados, incluidos los sistemas fusionados het-het, y puede incluir un anillo carbocíclico que esté parcial o totalmente insaturado, como un anillo benceno, para formar heterociclos benzofusionados. Por ejemplo, 3,4,-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina, isoindolina y similares.

[043] Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. El presente invento incluye todos los posibles diastereómeros de dicho tipo, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros puros sustancialmente resueltos, todos los isómeros geométricos posibles y las sales farmacéuticamente aceptables. La fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de la fórmula I y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. En el transcurso de los procesos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o al usar los procedimientos de racemización o de epimerización conocidos por los expertos en el campo, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

[044] El invento también abarca una composición farmacéutica que está formada por un compuesto de fórmula I en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[045] Preferentemente, la composición incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I según se ha descrito anteriormente (o una sal del mismo que sea aceptable farmacéuticamente).

[046] Además, dentro de esta realización preferida, el invento abarca una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad por inhibición de la mTOR, que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva no tóxica de un compuesto de fórmula I según se ha descrito anteriormente (o una sal del mismo que sea aceptable farmacéuticamente).

[047] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede ser preparada convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (mangánicas y manganosas), de potasio, de sodio, de zinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas como las aminas que existen naturalmente y las sustituidas sintéticas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables de las que pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico, tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N',N'-dibenzyletilenediamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

[048] Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente puede ser preparada convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluidos ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, hidroclicrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, hidrobromico, hidroclicrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

5 [049] Las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden un compuesto representado por la fórmula I (o una sal del mismo que sea aceptable farmacéuticamente) como ingrediente activo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en un caso dado dependerá de cada huésped concreto y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administre el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de unidades de dosificación y estar preparadas por cualquier método de los que son bien conocidos en el ámbito farmacéutico.

10 [050] En la práctica, los compuestos representados en la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de este invento, pueden combinarse como ingrediente activo en mezcla íntima con un excipiente farmacéutico siguiendo las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos. El excipiente puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). Así pues, las composiciones farmacéuticas del presente invento puede presentarse como unidades diferentes para su administración oral como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse como polvo, como gránulos, en solución, en suspensión acuosa líquida, como líquido no acuoso, como emulsión oleosa en agua o como emulsión líquida acuosa en aceite. Además de las formas comunes de dosificación descritas más arriba, el compuesto representado en la fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, también puede administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos dispensadores. Las composiciones pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una fase en la que se asocia el ingrediente activo con el excipiente constituido por uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones son preparadas mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con excipientes líquidos o con excipientes sólidos finamente divididos, o ambos. Al producto entonces podrá dársele la forma adecuada para la presentación deseada.

25 [051] Así pues, las composiciones farmacéuticas de este invento pueden incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I. Los compuestos de fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

30 [052] El excipiente farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, sólido, líquido o gaseoso. Entre los ejemplos de excipientes sólidos se incluyen lactosa, yeso pulverizado, sucrosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de excipientes líquidos son jarabe azucarado, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Entre los ejemplos de excipientes gaseosos se incluyen el dióxido de carbono y el nitrógeno.

35 [053] Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, podrá emplearse cualquier medio farmacéuticamente conveniente. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, colorantes y similares pueden usarse para formar presentaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que los excipientes, tales como fécula, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y similares pueden usarse para formar presentaciones sólidas orales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades preferidas para la dosificación oral en las que se usan excipientes farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden revestirse mediante técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

40 [054] Un comprimido que contenga la composición de este invento podrá prepararse mediante compresión o mediante moldeado, opcionalmente por uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos prensados podrán prepararse mediante compresión usando una maquinaria adecuada, con el ingrediente activo fluyendo libremente en forma de polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un fijador, lubricante, diluyente inerte, superficie activa o agente dispersante. Los comprimidos moldeados podrán prepararse moldeándolos usando una maquinaria adecuada, con una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contendrá preferentemente de 0,05 mg a 5 g del ingrediente activo y cada sello o cápsula contendrá preferentemente de 0,05 mg a 5 g de ingrediente activo.

50 [055] Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral en el hombre podrá contener de 0,5 mg a 5 g de agente activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material para excipiente, que podrá variar desde el 5 al 95 por ciento de la composición total. Las formas de la unidad posológica generalmente contendrá de 1 mg a 2 g de ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg.

[056] Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para la administración parenteral podrán ser preparadas como soluciones o suspensiones de los componentes activos en agua. Podrá incluirse un surfactante adecuado como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También podrán prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y

mezclas de los mismos en aceites. Además, podrá incluirse un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

5 [057] Las composiciones farmacéuticas del presente invento adecuadas para usar como inyectables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Por otra parte, las composiciones pueden ir en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final deberá ser estéril y suficientemente líquida para que pueda manipularse con la jeringa. Las composiciones farmacéuticas deberán ser estables al someterse al proceso de fabricación y conservación; por tanto, preferentemente deberán protegerse de la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El excipiente deberá ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, polialcohol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

10 [058] Las composiciones farmacéuticas del presente invento pueden ir en una forma adecuada para su uso tópico como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo secante o similares. Además, las composiciones pueden ir en una forma adecuada para ser usadas en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden ser preparadas usando un compuesto representado por la fórmula I de este invento, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, mediante métodos de procesado convencionales. Como ejemplo, una crema o pomada se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con un 5 a un 10% del peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tenga la consistencia deseada.

15 [059] Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden ir una en forma adecuada para la administración rectal donde el excipiente es sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios con una unidad de dosis. Los excipientes adecuados incluyen manteca de coco y otros materiales usados normalmente en este campo. Los supositorios pueden formarse adecuadamente mezclando en primer lugar la composición con el excipiente o excipientes ablandados o disueltos para, a continuación, enfriarla y darle su forma en moldes.

20 [060] Además de los ingredientes del excipiente antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas antes descritas pueden incluir, según proceda, uno o más ingredientes para excipiente adicionales como diluyentes, tampones, saborizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes) y similares. Por otra parte, pueden incluirse otros adyuvantes para que la formulación se vuelva isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto descrito en la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también pueden prepararse en forma de polvo o líquido concentrado.

25 [061] Los compuestos y composiciones del presente invento son útiles en el tratamiento de los cánceres de mama, pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovárico, tiroides, tracto GI y linfoma. Los compuestos y composiciones son útiles contra cánceres entre los que se incluye el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células renales, linfoma de células del manto y cánceres endometriales. Además, los compuestos y composiciones son útiles para tratar otras indicaciones como la artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, síndrome de intestino irritable (SII), esclerosis múltiple e inmunosupresión.

30 [062] Generalmente, los niveles de dosis que oscilan en el orden de 0,01 mg/kg a 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las afecciones antes mencionadas, o alternativamente de 0,5 mg a 7 g por paciente y día. Por ejemplo, los cánceres de mama, pulmón, riñón, próstata, sangre, hígado, ovárico, tiroides, tracto GI y linfomas pueden ser tratados con efectividad mediante la administración de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o alternativamente de 0,5 mg a 3,5 g por paciente y día.

35 [063] Los niveles de dosis que oscilan en el orden de 0,01 mg/kg a 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células renales, linfoma de células del manto y cánceres endometriales, o alternativamente de 0,5 mg a 7 g por paciente y día. Pueden tratarse mediante la administración de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o alternativamente de 0,5 mg a 3,5 g por paciente y día.

40 [064] Los niveles de dosis que oscilan en el orden de 0,01 mg/kg a 150 mg/kg de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, síndrome de intestino irritable (SII), esclerosis múltiple e inmunosupresión, o alternativamente de 0,5 mg a 7 g por paciente y día. Pueden tratarse mediante la administración de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día, o alternativamente de 0,5 mg a 3,5 g por paciente y día.

45 [065] Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en concreto dependerá de diversos factores entre los que se incluyen edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, hora de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en cuestión sometida a terapia.

Ensayo bioquímico para inhibir la actividad de la mTOR:

[066] La capacidad de los componentes para inhibir la actividad de la mTOR quinasa se determinó mediante un ensayo *in vitro* de inmunoprecipitación (IP) de la quinasa usando un 4E-BP1 recombinante como sustrato. El ensayo determina la capacidad de los componentes para inhibir la fosforilación del 4E-BP1, un sustrato bien conocido de la mTOR. El complejo mTOR inmunocapturado de células HeLa se incubó con varias concentraciones de compuestos y 4E-BP1 marcado con His en tampón para un ensayo de quinasa antes de añadir ATP para iniciar la reacción a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe transcurridos 30 minutos y el 4E-BP1 fosforilado marcado con His es capturado en una placa de níquel-quelato a lo largo de la noche a 4 °C. A continuación se mide el contenido de fosfotreonina del 4E-BP1 usando un anticuerpo primario anti fosfo-4E-BP1 (T37/46) y el correspondiente anticuerpo secundario conjugado anticonejo IgG HRP. El anticuerpo secundario lleva una enzima informadora unida covalentemente (por ejemplo, la peroxidasa de rábano o HRP), de forma que el puente de unión del anticuerpo primario con el 4E-BP1 fosforilado puede determinarse cuantitativamente para conocer así la cantidad de anticuerpo secundario unido a él. La cantidad de anticuerpo secundario puede determinarse mediante incubación con un sustrato adecuado para la HRP.

Los reactivos madre utilizados son los siguientes:**Tampón de lisis celular:**

[067] 40 mM HEPES, pH 7,5 que contiene 120 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 10 mM de pirofosfato sódico, 10 mM de b-glicerofosfato, 50 mM de fluoruro sódico, 1,5 mM de vanadato sódico y 0,3% de CHAPS.

Mezcla completa mini de inhibidores de proteasa sin EDTA (Roche, n.º de catálogo 11 836 170 001) Botones de células HeLa (Paragon Bioservices)

Placas cubiertas de proteína G para inmunoprecipitación (Pierce, n.º de catálogo 15131) Anticuerpo N-19 anti-mTOR (conocido como FRAP) (Santa Cruz Biotechnology, n.º de catálogo ac-1549) Tampón de lavado IP:

[068] 50 mM HEPES, pH 7,5 que contiene 150 mM de NaCl

Tampón quinasa:

[069] 20 mM HEPES, pH 7,5 que contiene 10 mM de MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 10 mM de b-mercaptoetanol y 200 uM de vanadato sódico. Preparado en fresco para el ensayo.

4E-BP1 recombinante (conocido como PHAS I) (Calbiochem, n.º de catálogo 516675)

[070] Diluir el 4E-BP1 madre (1 mg/ml) 120 veces en tampón para el ensayo de la quinasa para lograr una concentración de 0,25 ug/pocillo en 30 µl

Solución ATP

[071] Preparar 330 uM de ATP madre en tampón quinasa

Placa de quelato de Ni (Pierce, n.º de catálogo 15242)**Tampón de dilución del anticuerpo:**

[072] TBST que contenga 5% de leche desnatada

Anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 (T37/46):

[073] Dilución al 1:1000 del anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 (T37/46) (Cell Signaling Technology, n.º de catálogo 9459) en tampón de dilución del anticuerpo

IgG de asno anti-conejo, conjugado con HRP

[074] Dilución al 1:10.000 de IgG anticonejo conjugada con HRP (GE Healthcare, n.º de catálogo NA934) en tampón de dilución del anticuerpo

Sustrato de HRP:

[075] Reactivos quimioluminiscentes (Pierce, n.º de catálogo 37074)

Protocolo del ensayo:

[076] El lisado de células HeLa se preparó en bruto por homogenización de 25 g de tapón celular en 60 ml de tampón para lisis celular, centrifugándolo a continuación a 12.000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante transparente fue transferido a un tubo frío, alicuotado, congelado rápidamente y almacenado a -80 °C hasta su utilización.

5 [077] La placa de 96 pocillos recubierta de proteína G se lava una vez con tampón de lisis y se añaden 50 µl de anticuerpo anti-mTOR diluido en cada pocillo, incubándose a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. A continuación se añaden 50 µg de lisado de células HeLa a cada pocillo en 50 µl de tampón de lisis y se incuban a 4 °C en un agitador en sala refrigerada durante 2-3 horas. El lisado se elimina y se lava 3 veces la placa con 100 µl de tampón de lisis completo. La placa se lava posteriormente 2 veces con 100 µl de tampón de lavado con alta concentración de sal. El 4E-BP1 diluido (sustrato) se añade a cada pocillo en 30 µl. Los compuestos se añaden en varias concentraciones en 5 µl a cada pocillo. Las concentraciones del fármaco oscilaron entre 30 µM y 0,1 µM. La concentración final de DMSO fue del 1%. A los pocillos del control positivo sólo se añadió DMSO. En los pocillos del control negativo, no se añadió solución de ATP, pero en su lugar se añadió 15 µl de tampón quinasa, y la reacción se inició mediante la adición de ATP en 15 µl hasta una concentración final de 100 µM al resto de los pocillos excepto a los pocillos del control negativo. La reacción tuvo lugar durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se transfieren 45 µl de la mezcla de la reacción a la placa de quelato de Ni y se incuban durante la noche a 4 °C. La placa se lava una vez con tampón de dilución del anticuerpo y se añaden a cada pocillo 50 µl de anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1, incubándose a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la placa se lava 4 veces con TBST y se añade a cada placa 50 µl de anticuerpo secundario anti-conejo diluido, incubándose a temperatura ambiente durante 1 hora. La placa se lava 4 veces con 100 µl de TBST. A continuación se añade a cada pocillo 50 µl de reactivo quimioluminiscente Pierce Femto y se mide la quimioluminiscencia mediante un equipo victor.

10 [078] La comparación de las señales del ensayo obtenidas en presencia de compuesto con las de los controles positivos y negativos permite determinar el grado de inhibición de la fosforilación de fosfo-4E-BP1 en una gama de concentraciones del compuesto. Estos valores de inhibición se ajustan a una curva de inhibición dosis-respuesta sigmoidal para determinar los valores IC₅₀ (es decir, la concentración del compuesto que inhibe la fosforilación del 4E-BP1 en un 50%).

Ensayo mecanicista de mTOR basado en células para determinar la inhibición de la fosforilación del 4E-BP1 (T37/46)

15 [079] Se sembraron células MDA-MB-231 en placas de 96 pocillos a 2x10⁴ células/pocillo en 90 µl de medio de crecimiento completo y se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO₂. Las células fueron tratadas con varios compuestos en forma de dosis-respuesta durante 3 horas a 37 °C en una incubadora de CO₂ antes de hacer los lisados celulares para medir la fosforilación del 4E-BP1 en T37/46. Los lisados celulares se transfirieron a una placa de 96 pocillos recubierta con anticuerpos anti-4E-BP1 para captar el fosfo-4E-BP1 (T37/46) y se incubaron en O/N a 4 °C. La cantidad de fosfo-4E-BP1 en cada pocillo se volvió a medir incubando los pocillos con anticuerpos anti-fosfo-4E-BP1 (T37/46) de conejo y la correspondiente IgG de cabra anti-conejo conjugada con HRP. La cantidad de HRP presente en cada pocillo se mide mediante una técnica de quimioluminiscencia, que corresponde a la cantidad de fosfo-4E-BP1 contenida en cada pocillo. Los valores de IC₅₀ se determinaron usando una curva de dosis-respuesta de 6 puntos.

Ensayo bioquímico para inhibir la actividad IGF-1R:

20 [080] La inhibición del IGF-1R se demostró en un ensayo de tirosina-quinasa usando proteína de fusión GST purificada que contenía el dominio quinasa citoplásmica del IGF-1R humano expresado en células Sf9. Este ensayo se lleva a cabo en un volumen final de 90 µl que contiene de 1 a 100 nM (dependiendo de la actividad específica) en una placa Immulon-4 de 96 pocillos (Thermo Labsystems) pre-recubiertas con 1 mg/pocillo de sustrato poli-glu-tir (en proporción 4:1) en tampón quinasa (50 mM Hepes, pH 7,4, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, Glicerol al 1%, 200 µM Na₃VO₄, y 2 mM DTT). La reacción enzimática se inició con la adición de ATP a una concentración final de 100 µM. Tras una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, las placas se lavaron con 2 mM de suero salino con tampón imidazol con Tween-20 al 0,02%. A continuación, la placa se incubó con anticuerpo monoclonal pY-20 de ratón anti-fosfotirosina conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) (Calbiochem) a 167 ng/ml diluido en suero salino con tampón fosfato (PBS) que contenía un 3% de albúmina sérica bovina (BSA), 0,5% de Tween-20 y 200 µM de Na₃VO₄ durante 2 horas a temperatura ambiente. Tras tres lavados con 250 µM, se detectó el puente de unión del anticuerpo anti-fosfotirosina mediante incubación con 100 µl/pocillo ABTS (Kirkegaard & Perry Labs, Inc.) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de 100 µl/pocillo de SDS al 1%, y la señal dependiente de la fosfotirosina se determinó mediante un lector de placas a 405/490 nm.

25 [081] Los **EJEMPLOS** de esta invención demostraron al menos una de las siguientes circunstancias:

[082] l) Inhibición de la fosforilación de 4E-BP1 por mTOR humana inmunocapturada según se determinó en el **Ensayo bioquímico de inhibición de la actividad de la mTOR** con valores de IC₅₀ entre 0,001 µM y 11,00 µM. Es

ventajoso que los valores de IC₅₀ sean inferiores a 1 µm y más ventajoso que los valores de IC₅₀ sean inferiores a 0,1 µm. Incluso más ventajoso aún, que los valores de IC₅₀ sean inferiores a 0,01 µm.

[083] II) Inhibición de la fosforilación de 4E-BP1 (T37/46) en el **ensayo mecanicista de mTOR basado en células** con valores de IC₅₀ inferiores a 40 µm.

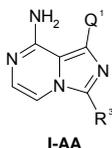
5 [084] III) Inhibición del IGF-1R en el **ensayo bioquímico de inhibición de la actividad IGF-1R** con valores de IC₅₀ inferiores a 15 µm.

EXPERIMENTAL

10 [085] Los siguientes esquemas, compuestos intermedios y ejemplos sirven para demostrar cómo sintetizar compuestos de esta invención, pero en ningún caso limitan la invención. Además, se usan las siguientes abreviaturas: Me para metilo, Et para etilo, iPr para isopropilo, n-Bu para n-butilo, t-Bu para tert-butilo, Ac para acetilo, Ph para fenilo, 4Cl-Ph o (4Cl)Ph para 4-clorofenilo, 4Me-Ph o (4Me)Ph para 4-metilfenilo, (p-CH₃O)Ph para p-metoxifenilo, (p-NO₂)Ph para p-nitrofenilo, 4Me-Ph o (4Me)Ph para 4-bromofenilo, 2-CF₃-Ph o (2CF₃)Ph para 2-trifluorometilfenilo, DMAP para 4-(dimetilamino)piridina, DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt para 1-hidroxibenzotriazol, HOAt para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, TMP para tetrametilpiperidina, n-BuLi para n-butilitio, CDI para 1,1'-carbonyldiimidazol, DEAD para dietil azodicarboxilato, PS-PPh₃ para poliestireno trifenilfosfina, DIEA para diisopropiletilamina, DIAD para diisopropil azodicarboxilato, DBAD para di-tert-butil azodicarboxilato, HPFC para cromatografía flash de alta resolución, rt o RT para temperatura ambiente, min para minuto, h para hora, Bn para bencil, y LAH para hidruro de litio aluminio.

15 [086] En consecuencia, los siguientes son compuestos que son útiles como intermediarios en la formación de **EJEMPLOS** de inhibición mTOR.

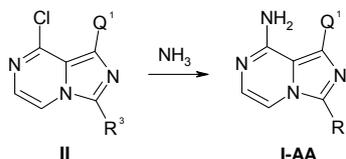
[087] Los compuestos de fórmula I de esta invención y los compuestos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de esta invención fueron preparados de acuerdo con los métodos siguientes. El método A se usó cuando se prepararon compuestos de fórmula I-AA



25 como se muestra más abajo en el **Esquema 1**:

Método A:

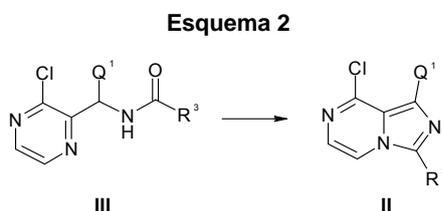
Esquema 1



[088] donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

30 [089] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-AA, el compuesto de fórmula II reaccionó con amonio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque los disolventes preferidos fueron el isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 80 °C y unos 120 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente en un recipiente de reacción sellado, entre otros, del tipo de una vasija de reacción de cristal grueso o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente un exceso de reactivo, amonio.

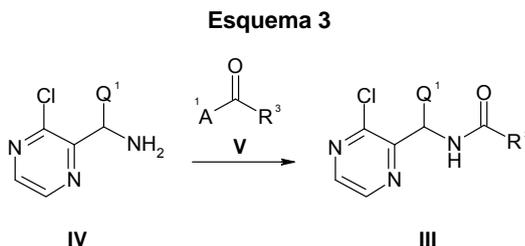
[090] Los compuestos de fórmula II del **Esquema 1** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 2**.



5 donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

[091] En una preparación típica de un compuesto de fórmula II, un compuesto intermedio de la fórmula III fue tratado con POCl₃ o la "sal de Vilsmeier" aislada [CAS# 33842-02-3] en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; acetonitrilo; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de estos disolventes o no se usó disolvente. Los disolventes preferidos incluyeron cloruro de metileno y acetonitrilo. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 20 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[092] Los compuestos de fórmula III del **Esquema 2** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 3**:

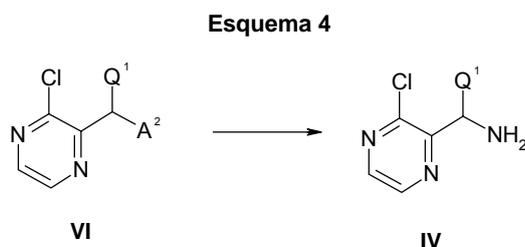


20 donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y A¹ = OH, alcoxi, o un grupo lábil como un halógeno o imidazol.

[093] En una preparación típica de un compuesto de fórmula III, se hicieron reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento amídico. Las condiciones adecuadas incluyen, entre otras, el tratamiento de los compuestos de fórmula IV y la fórmula V (cuando A¹ = OH) con reactivos de acoplamiento como DCC o EDC juntamente con DMAP, HOBt, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque los disolventes preferidos fueron cloruro de metileno y DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a temperatura ambiente. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. De forma alternativa, los compuestos de fórmula IV y V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) se hicieron reaccionar con bases, tales como trietilamina o etildisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en este proceso son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -20 °C y unos 40 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 0 °C y 25 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de los compuestos de fórmula IV y la fórmula V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP,

aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula III pueden encontrarse en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1.941-1.949.

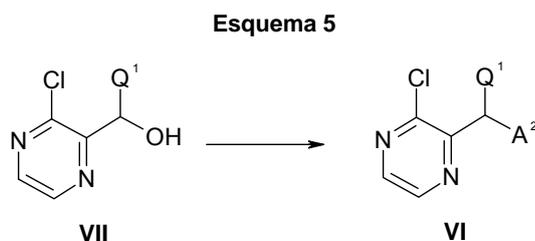
5 [094] Los compuestos de fórmula IV del **Esquema 3** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 4**:



donde Q¹ es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A² = ftalimido o N₃.

10 [095] En una preparación típica de un compuesto de fórmula IV, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Cuando A² = ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula VI con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno; disolventes alcohólicos como metanol y etanol. Cuando se pretenda, podrán usarse mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue etanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. En la transformación de compuestos de fórmula VI a la IV, si A² = N₃, un experto en la materia reconoció que podían emplearse las condiciones típicas de reducción de la azida, que incluían, entre otras, PPh₃ y agua o hidrogenación en presencia de un catalizador metálico como el paladio.

20 [096] Los compuestos de fórmula VI del **Esquema 4** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 5**:



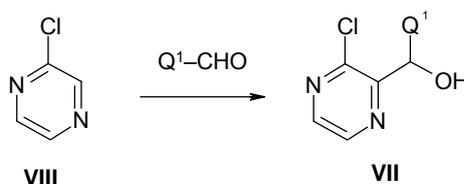
25 donde Q¹ es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A² = ftalimido o N₃.

30 [097] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VI (cuando A² = ftalimido), se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VII con una ftalimida bajo las condiciones típicas de Mitsunobu en un disolvente adecuado en presencia de reactivos adecuados. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo (CH₃CN); y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue THF. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior incluyeron, entre otros, trifetilfosfina y similares, y un azodicarboxilato (DIAD, DEAD, DBAD). Los reactivos preferidos fueron trifetilfosfina o trifetilfosfina unida a resina (PS-PPh₃), y DIAD. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre -78 °C y unos 100 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Generalmente se usó un equivalente o un leve exceso, 1,1 equivalentes, de trifetilfosfina, DIAD y ftalimida por cada equivalente de compuesto de fórmula VII. Además, el compuesto de fórmula VII puede hacerse reaccionar con Ts₂O,

Ms₂O, Tf₂O, TsCl, MsCl o SOCl₂ en donde el grupo hidroxilo es convertido a un grupo lábil tal como los respectivos tosilato, mesilato, triflato o halógenos como el cloro y, posteriormente, se hace reaccionar con un equivalente amina como NH(Boc)₂, ftalimida, ftalimida potásica o azida sódica. La conversión de los equivalentes amina por métodos conocidos como el tratamiento en condiciones ácidas (NH(Boc)₂), con hidrazina (ftalimida) como se muestra en el **Esquema 4**, o con trifenilfosfina/agua (azida), producirá la amina deseada como se muestra en el **Esquema 4**.

[098] Los compuestos de fórmula VII del **Esquema 5** fueron preparados a partir de aldehídos Q¹-CHO y una 2-cloropirazina VIII como se muestra a continuación en el **Esquema 6**:

Esquema 6



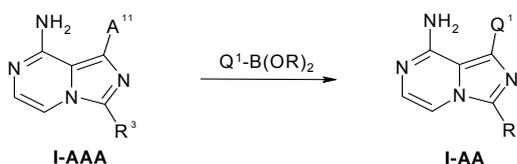
donde Q¹ es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I.

[099] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VII, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VIII bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado con un compuesto de fórmula Q¹-CHO. Las condiciones adecuadas incluyen, entre otras, el tratamiento de los compuestos de fórmula VIII con una base como litio tetrametilpiperidida (Li-TMP) seguido del tratamiento con compuestos de fórmula Q¹-CHO. La litio tetrametilpiperidida puede prepararse haciendo reaccionar tetrametilpiperidina con n-butilitio a -78 °C y calentando a 0 °C. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares. Si es necesario, podrán añadirse disolventes polares como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y similares. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue THF. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre -80 °C y unos 20 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a -78 °C subiendo hasta 0 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0100] Los compuestos de fórmula I de esta invención y los compuestos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de esta invención también fueron preparados de acuerdo con los métodos siguientes. El método AA fue utilizado cuando se prepararon compuestos de fórmula I-AA a partir de compuestos de fórmula I-AAA como se muestra a continuación en el **Esquema 7**:

Método AA:

Esquema 7



donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I, A¹¹ = halógeno como Cl, Br, o I y B(OR)₂ = ácido / éster borónico.

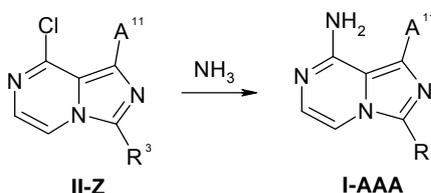
[0101] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-AA, el compuesto de fórmula I-AAA se hizo reaccionar con un ácido/éster borónico adecuado (Q¹-B(OR)₂) en un disolvente adecuado mediante los procedimientos típicos de acoplamiento de Suzuki. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol), dioxano, dimetoxietano y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue dimetoxietano/agua. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y unos 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 60 °C y unos 100 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la

atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0102] Un experto en la materia apreciará si los métodos alternativos pueden ser aplicables para preparar compuestos de fórmula I-AA a partir de I-AAA. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I-AAA pudo hacerse reaccionar con un reactivo organotinico adecuado Q^1-SnBu_3 o similar en un disolvente adecuado mediante los procedimientos típicos de acoplamiento de Stille.

[0103] Los compuestos de fórmula I-AAA del **Esquema 7** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 8**.

Esquema 8

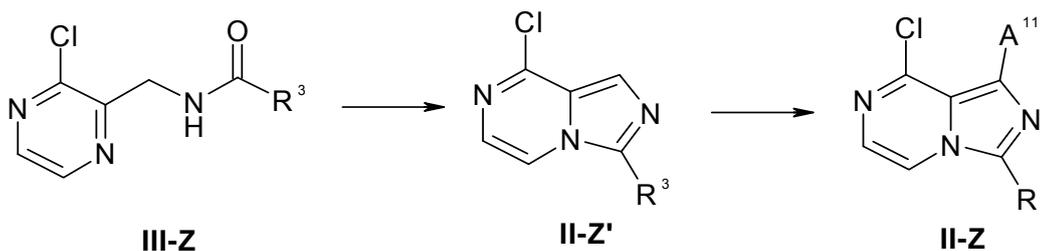


donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A^{11} = halógeno como Cl, Br o I.

[0104] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-AAA, el compuesto de fórmula II-Z reaccionó con amonio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque los disolventes preferidos fueron el isopropanol y una mezcla de THF e isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78^\circ C$ y $120^\circ C$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $80^\circ C$ y unos $120^\circ C$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente en un recipiente de reacción sellado, entre otros, del tipo de una vasija de reacción de cristal grueso o una bomba Parr de acero inoxidable. Se usó preferentemente un exceso de reactivo, amonio.

[0105] Los compuestos de fórmula II-Z del **Esquema 8** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 9**.

Esquema 9

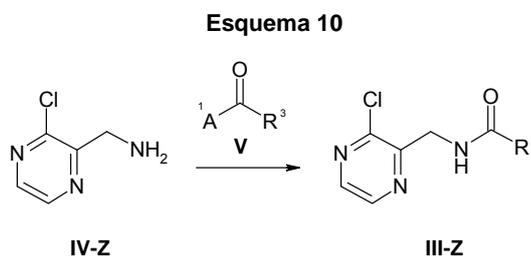


donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A^{11} = halógeno como Cl, Br o I.

[0106] En una preparación típica de un compuesto de fórmula II-Z, el compuesto intermedio III-Z fue convertido a un compuesto de fórmula II-Z'. El compuesto intermedio de la fórmula III-Z fue tratado con $POCl_3$ en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; acetonitrilo; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos incluyeron cloruro de metileno y acetonitrilo. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78^\circ C$ y unos $120^\circ C$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $20^\circ C$ y unos $95^\circ C$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. En la

transformación de compuestos de fórmula II-Z a la II-Z', se usaron agentes halogenantes adecuados, entre otros, Br₂, I₂, Cl₂, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida o N-yodosuccinimida. El agente halogenante preferido fue N-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 75 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0107] Los compuestos de fórmula III-Z del **Esquema 9** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 10**:

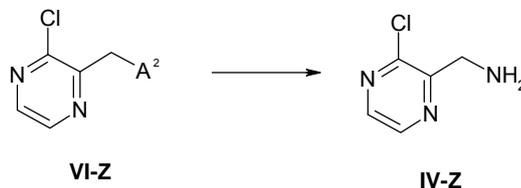


donde R³ es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A¹ = OH, alcoxi, o un grupo lábil como cloro o imidazol.

[0108] En una preparación típica de un compuesto de fórmula III-Z, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula IV-Z y un compuesto de fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento amídico. Las condiciones adecuadas incluyen, entre otras, el tratamiento de los compuestos de fórmula IV-Z y la fórmula V (cuando A¹ = OH) con reactivos de acoplamiento como DCC o EDC juntamente con DMAP, HOBT, HOAt y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, si el compuesto de fórmula IV-Z era una sal o biS-sal, se requirió una base adecuada, incluyéndose entre otras, diisopropiletilamina o trietilamina. De forma alternativa, los compuestos de fórmula IV-Z y V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) se hicieron reaccionar con bases, tales como trietilamina o etildiisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en este proceso son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -20 °C y unos 40 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 0 °C y 25 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de los compuestos de fórmula IV-Z y la fórmula V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de una amina (compuesto de fórmula IV-Z) en una amida (compuesto de fórmula III-Z) pueden encontrarse en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1.941-1.949.

[0109] Los compuestos de fórmula IV-Z del **Esquema 10** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 11**:

Esquema 11

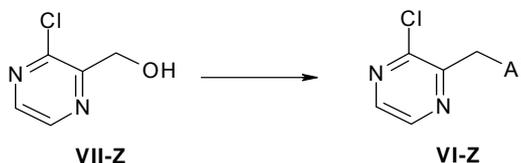


donde A^2 es ftalimido o N_3 .

5 [0110] En una preparación típica de un compuesto de fórmula IV-Z, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VI-Z bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Cuando $A^2 =$ ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula VI-Z con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno; disolventes alcohólicos como metanol y etanol. Si se desea, podrán usarse mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue etanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0111] Los compuestos de fórmula VI-Z del **Esquema 11** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 12**:

Esquema 12



20 donde $A^2 =$ ftalimido o N_3 .

[0112] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VI-Z (cuando $A^2 =$ ftalimido), se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VII-Z con una ftalimida bajo las condiciones típicas de Mitsunobu en un disolvente adecuado en presencia de reactivos adecuados. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahydrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo (CH_3CN); y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue THF. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior incluyeron, entre otros, trifetilfosfina y similares, y un azodicarboxilato (DIAD, DEAD, DBAD). Los reactivos preferidos fueron trifetilfosfina o trifetilfosfina unida a resina (PS- PPh_3) y DIAD. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre -78 °C y unos 100 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Generalmente se usaron 1,0 o 1,1 equivalentes de trifetilfosfina, DIAD y ftalimida por cada equivalente de compuesto de fórmula VII-Z. Además, el compuesto de fórmula VII-Z puede hacerse reaccionar con Ts_2O , Ms_2O , Tf_2O , $TsCl$, $MsCl$ o $SOCl_2$ en donde el grupo hidroxilo es convertido a un grupo lábil tal como los respectivos tosilato, mesilato, triflato, o halógenos como el cloro y posteriormente se hace reaccionar con un equivalente amina como $NH(Boc)_2$, ftalimida, ftalimida potásica o azida sódica. La conversión de los equivalentes amina por métodos conocidos como el tratamiento en condiciones acídicas ($NH(Boc)_2$), con hidrazina (ftalimida) como se muestra en el **Esquema 4**, o con trifetilfosfina/agua (azida) producirá la amina deseada como se muestra en el **Esquema 4**.

40 [0113] Los compuestos de fórmula VII-Z del **Esquema 12** fueron preparados a partir de 2-cloropirazina VIII como se muestra a continuación en el **Esquema 13**:

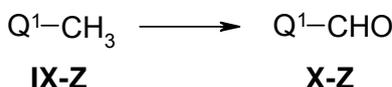
Esquema 13



[0114] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VII-Z, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VIII bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen, entre otras, el tratamiento de los compuestos de fórmula VIII con una base como litio tetrametilpiperidida (Li-TMP) seguido del tratamiento con un reactivo que contenga un equivalente carbonil seguido del tratamiento con agente reductor adecuado. La litio tetrametilpiperidida puede prepararse haciendo reaccionar tetrametilpiperidina con n-butillitio a -78 °C y calentando a 0 °C. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares. Si es necesario, podrán añadirse disolventes polares como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) y similares. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue THF. Los reactivos equivalentes carbonilo adecuados incluyen, entre otros, formamidas como DMF o un clorofornato adecuado como metil o etil clorofornato. Tras la adición del reactivo equivalente carbonil adecuado, la reacción se carga con un disolvente prótico polar que puede ser, entre otros, metanol o etanol, tratándose a continuación con un agente reductor adecuado como el borohidruro de sodio. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre -80 °C y unos 20 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a -78 °C subiendo hasta 0 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0115] Los compuestos de fórmula X-Z (Q^1 -CHO) del **Esquema 6** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 14**:

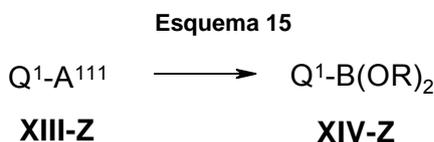
Esquema 14



t S donde Q^1 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I.

[0116] En una preparación típica de un compuesto de fórmula X-Z (Q^1 -CHO), un compuesto de fórmula IX-Z (Q^1 -CH₃) se hizo reaccionar con un agente oxidante adecuado bajo condiciones de reacción adecuadas. Los agentes oxidantes adecuados incluyeron, entre otros, dióxido de selenio. Las condiciones de reacción adecuadas para ser usadas en el proceso anterior incluyeron, entre otras, el calentamiento de una mezcla de dióxido de selenio y los compuestos de fórmula IX-Z (Q^1 -CH₃) netos o en un disolvente adecuado como, entre otros, clorobenceno o sulfolano. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre 120 °C y unos 180 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar de 150 °C a 165 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Preferentemente, se usaron de 1 a 1,5 equivalentes de selenio, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. De forma alternativa, un compuesto de fórmula IX-Z (Q^1 -CH₃) se hizo reaccionar primero con un agente halogenante y un radical iniciador bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado para producir un compuesto de fórmula Q^1 -CH₂-Hal (donde Hal = Cl o Br) que, posteriormente, se hizo reaccionar con DMSO y una base bajo condiciones de reacción adecuadas para producir un compuesto de fórmula X-Z (Q^1 -CHO). Los agentes halogenantes adecuados incluyeron, entre otros, bromina, N-bromosuccinimida y cloro. Se usó preferentemente N-bromosuccinimida. Los radicales iniciadores adecuados incluyeron, entre otros, 2,2'-azobisisobutironitril (AIBN) y luz UV. Se usó preferentemente AIBN. Preferentemente, se usó tetracloruro de carbono como disolvente para el paso de halogenación, aunque también pueden añadirse otros disolventes halogenados. La halogenación puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre 60 °C y unos 100 °C. La reacción tuvo lugar preferentemente a unos 80 °C. Las bases adecuadas incluyeron, entre otras, hidrogenocarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico y colidina. Se usó preferentemente hidrogenocarbonato de sodio. Como disolvente se usó preferentemente DMSO, aunque pueden añadirse otros disolventes. El segundo paso puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre 40 °C y unos 140 °C. La reacción tuvo lugar preferentemente a unos 90 °C. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de un compuesto Q^1 -CH₃ en Q^1 -CHO pueden encontrarse en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1.205-1.207 y 1.222-1.224.

[0117] Los compuestos de fórmula XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) del **Esquema 7** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 15**:

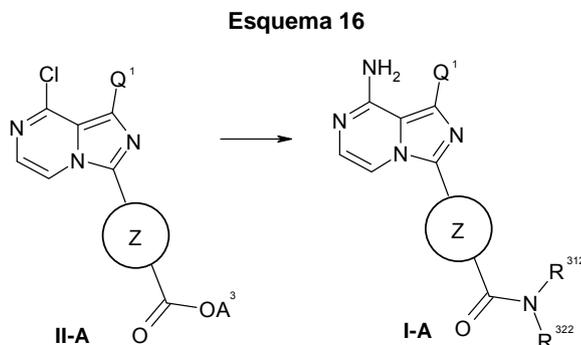


5 donde Q^1 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I, $A^{111} = OTf$ o halógeno como Cl, Br o I y $B(OR)_2 =$ ácido / éster borónico adecuado.

[0118] En una preparación típica de un compuesto de fórmula XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$), un compuesto de fórmula XII-Z (Q^1-A^{111}) se hizo reaccionar con un catalizador metálico adecuado y un agente boronizante adecuado bajo condiciones de reacción adecuadas. Los catalizadores metálicos adecuados incluyeron, entre otros, $Pd(OAc)_2$ en presencia de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol. Los agentes boronizantes adecuados incluyeron, entre otros, bis(pinacolato)diboro. Las condiciones de reacción adecuadas para ser usadas en el proceso anterior incluyeron, entre otras, el calentamiento de una mezcla de $Pd(OAc)_2$, cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol, KOAc y bis(pinacol)borano en un disolvente adecuado que puede ser, entre otros, THF. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre 20 °C y unos 100 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar de 60 °C a 80 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Preferentemente, se usaron de 2 a 3 eq. de KOAc, de 1 a 1,5 eq. de bis(pinacol)borano, de 0,03 a 1 eq de $Pd(OAc)_2$ y de 0,09 a 3 eq. de cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de Q^1-A^{111} en $Q^1-B(OR)_2$ pueden encontrarse en la literatura, incluyendo una serie de Q^1-A^{111} o aril/heteroaril-halidas, así como una serie de condiciones (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 12(22), 4001; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269). En algunos casos, los compuestos de fórmula XIII-Z (Q^1-A^{111}) y XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos publicados. En los casos en que no se encontraban disponibles, los compuestos de fórmula XIII-Z (Q^1-A^{111}) y XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) fueron sintetizados de acuerdo con los procedimientos descritos en la sección experimental del presente documento.

[0119] Tanto R^3 como Q^1 en los compuestos descritos en el presente documento contienen en algunos casos grupos funcionales que pueden ser posteriormente manipulados. Los expertos en la materia apreciarán que pueden llevarse a cabo tal manipulación de los grupos funcionales con compuestos intermedios clave o con compuestos de fase tardía. Tales transformaciones de los grupos funcionales se muestran con ejemplos en los siguientes **Esquemas 16 a 26**, así como en la sección experimental, pero que de ningún modo limitan el ámbito de dichas transformaciones. Además, la química mostrada en los **Esquemas 16 a 26** también puede aplicarse a los compuestos de I-AAA, II-Z y II-Z'.

35 [0120] Los compuestos de fórmula I-A (compuesto de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CONR^{312}R^{322}$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 16**:

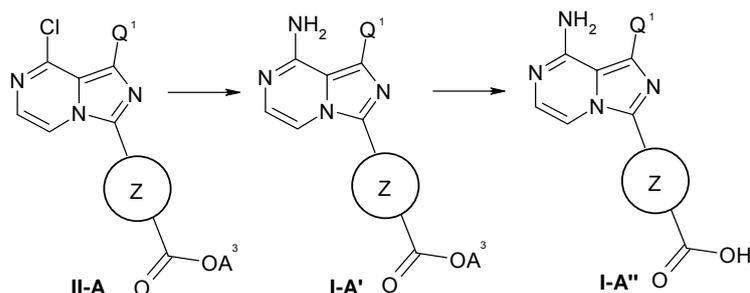


40 donde Q^1 y R^{312} y R^{322} son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y $A^3 =$ hidrógeno o alquil, como metil o etil.

[0121] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-A, cuando $A^3 = \text{alquil}$ y R^{312} y R^{322} eran ambos igual a H, la reacción del compuesto de fórmula II-A (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z-\text{CO}_2A^3$) con amonio en un disolvente adecuado, produjo compuesto de fórmula I-A. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque los disolventes preferidos fueron el isopropanol y una mezcla de isopropanol/THF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78°C y 120°C . Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 80°C y unos 120°C . El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, en una preparación típica del compuesto de fórmula I-A, el compuesto de fórmula II-A (Cuando $A^3 = \text{H}$) se hizo reaccionar con $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ seguido de amonio en un disolvente adecuado. Cuando $A^3 = \text{H}$, se aprovecharon procedimientos de acoplamiento típicos según se describen en el **Esquema 3** (conversión de CO_2H a COCl mediante tratamiento con SOCl_2 o cloruro de oxalil seguido de una reacción con $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ o de tratamiento con CO_2H y $\text{HR}^{312}\text{R}^{322}$ con EDC o DCC junto con DMAP, HOBT o HOAt y similares) para lograr la transformación de un ácido carboxílico en amida. Cuando $A^3 = \text{alquilo}$ como metilo o etilo, el tratamiento del éster con $\text{Al}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ logró la conversión de CO_2A^3 en $\text{CO}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$. El tratamiento posterior con amonio produjo compuestos de fórmula I-A.

[0122] Los compuestos de fórmula I-A' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-\text{CO}_2A^3$) e I-A'' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-\text{CO}_2\text{H}$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 17**:

Esquema 17

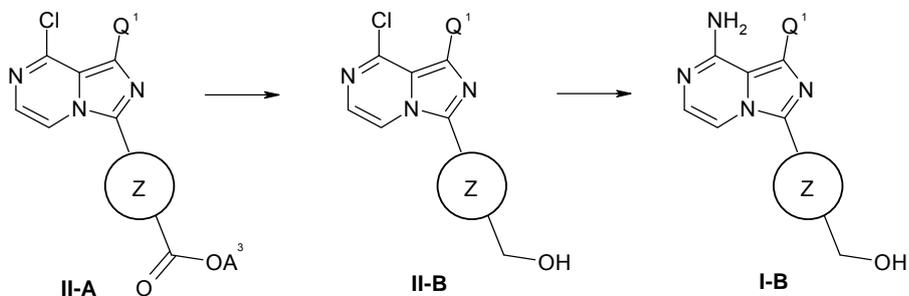


donde Q^1 es según se definió previamente para los compuestos de fórmula I y $A^3 = \text{alquilo}$, como metil o etil.

[0123] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-A', el compuesto de fórmula II-A se hizo reaccionar con amonio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78°C y 120°C . Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 100°C y unos 120°C . El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. En la mayor parte de los casos, las reacciones tuvieron lugar en un tubo sellado. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Típicamente, se usó un exceso de amonio y la reacción fue monitorizada con el fin de garantizar que no tuviera lugar una adición excesiva de amonio a la fracción éster hasta un grado apreciable. Además, en una preparación típica del compuesto de fórmula I-A'', el compuesto de fórmula I-A' se hizo reaccionar bajo condiciones típicas de saponificación como NaOH en THF/ H_2O /MeOH. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue una mezcla de THF/ H_2O /MeOH. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78°C y 120°C . Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre una temperatura ambiente y unos 120°C . El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0124] Los compuestos de fórmula II-B (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z-CH_2OH$) y I-B (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CO_2OH$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 18**:

Esquema 18

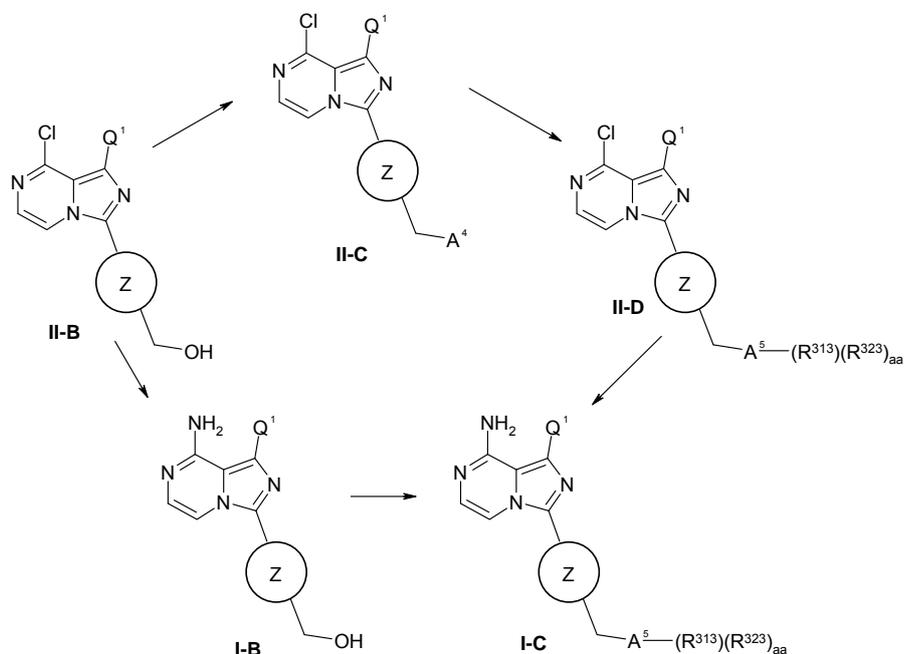


5 donde Q^1 es según se definió previamente para los compuestos de fórmula I y $A^3 =$ hidrógeno o alquilo como metil o etil.

[0125] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-B, el compuesto de fórmula II-A es tratado con agente reductor adecuado como el hidruro de litio aluminio en un disolvente adecuado, como THF, para producir un compuesto de fórmula II-B. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; 10 alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. El disolvente preferido fue THF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y unos $50\text{ }^\circ\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. El tratamiento posterior del compuesto de fórmula II-B bajo las condiciones de amoniolisis antes descritas (amonio en isopropanol en un tubo sellado a $120\text{ }^\circ\text{C}$), produjo el compuesto de fórmula I-B.

20 Los compuestos de fórmula II-C (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z-CH_2A^4$) II-D (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$), I-B (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2OH$) y I-C (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 19**:

Esquema 19

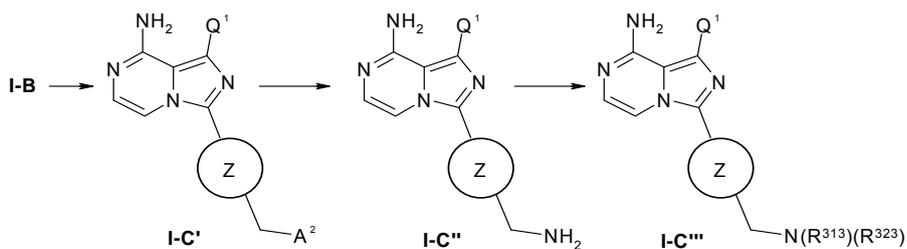


5 donde Q^1 , R^{313} y R^{323} son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I; A^4 = grupo lábil adecuado como OTs, OMs, OTf, o halo como cloro, bromo, o yodo; $d = 0$ o 1 ; y $A^5 = N, O$ o S .

10 [0126] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-C, el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula II-B fue convertido en un grupo lábil adecuado, A^4 , como Cl u OTs, OMs u OTf, mediante reacción con $SOCl_2$ o Ts_2O , Ms_2O o Tf_2O para producir el compuesto de fórmula II-C. La reacción del compuesto de fórmula II-C con $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ produjo el compuesto de fórmula II-D. La posterior reacción del compuesto de fórmula II-D bajo las condiciones de amonólisis antes descritas produjo el compuesto de fórmula I-C. Además, el compuesto de fórmula II-B fue convertido en el compuesto de fórmula I-B como se describió previamente en el Esquema 18. La posterior conversión del compuesto de fórmula I-B en el compuesto de fórmula I-C se llevó a cabo en las siguientes condiciones previamente descritas para la conversión del compuesto de fórmula II-B en el compuesto de fórmula II-C y la posterior conversión del compuesto de fórmula II-C en el compuesto de fórmula II-D (en conversión neta de OH en $A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$). Por otra parte, el compuesto de fórmula II-B puede convertirse directamente en el compuesto de fórmula II-D mediante el tratamiento del compuesto de fórmula II-B con varios agentes alquilantes o con fenoles mediante la reacción de Mitsunobu para producir los compuestos de fórmula II-D (compuestos de fórmula II donde $R^3 = CH_2-Z-A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$) en que $A^5 = O$, $aa = 0$ y $R^{313} =$ alquil u aril).

20 [0127] Los compuestos de fórmula I-C' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2-A^2$) I-C'' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2-NH_2$) e I-C''' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$) fueron preparados como se muestra a continuación en el Esquema 20:

Esquema 20

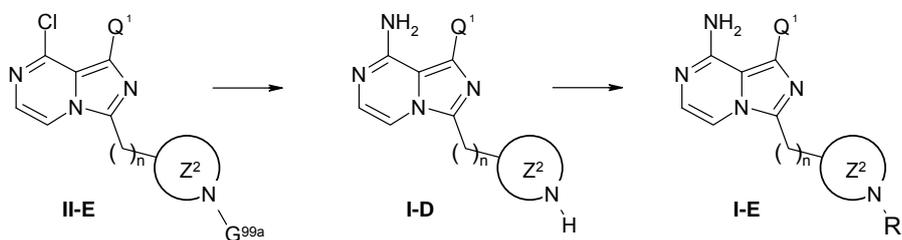


donde Q^1 , R^{313} y R^{323} son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y $A^2 =$ ftalimido o N_3 .

[0128] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-C', I-C'' e I-C''', el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula I-B fue convertido a A², siguiendo los procedimientos descritos en el **Esquema 5** para la conversión del compuesto de fórmula VII en compuesto de fórmula VI. La reacción del compuesto de fórmula I-C' bajo las condiciones descritas en el **Esquema 4** produjo el compuesto de fórmula I-C''. La reacción del compuesto de fórmula I-C'', entre otros, con varios agentes alquilantes, varios aldehídos/cetonas bajo condiciones de aminación reductiva, varios agentes acilantes, tales como el anhídrido acético, cloruros de benzoilo, o con ácidos carboxílicos en presencia de EDC o DCC con HOBT o HOAT, o con agentes sulfonilantes, tales como Ts₂O o MeSO₂Cl, produjeron compuestos de fórmula I-C'''. Por ejemplo, en una preparación típica del compuesto de fórmula I-C''', un compuesto de fórmula I-C'' es tratado con un agente alquilante adecuado en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue cloroformo. Las bases adecuadas para ser usadas en el proceso anterior incluyeron, entre otras, trialkilaminas, tales como diisopropiltilamina, trietilamina o trialkilaminas unidas a resina, como PS-DIEA. La base preferida fue PS-DIEA. Cuando el agente alquilante fue anhídrido acético, se llevó a cabo la conversión del compuesto de fórmula I-C'' al compuesto de fórmula I-C''' donde R³¹³ = H y R³²³ = COCH₃. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 0 °C y unos 20 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0129] Los compuestos de fórmula I-D (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = (CH₂)_n-Z²-H y Z² es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a H) e I-E' (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = (CH₂)_n-Z²-R³¹ y Z² es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a R³¹) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 21**:

Esquema 21

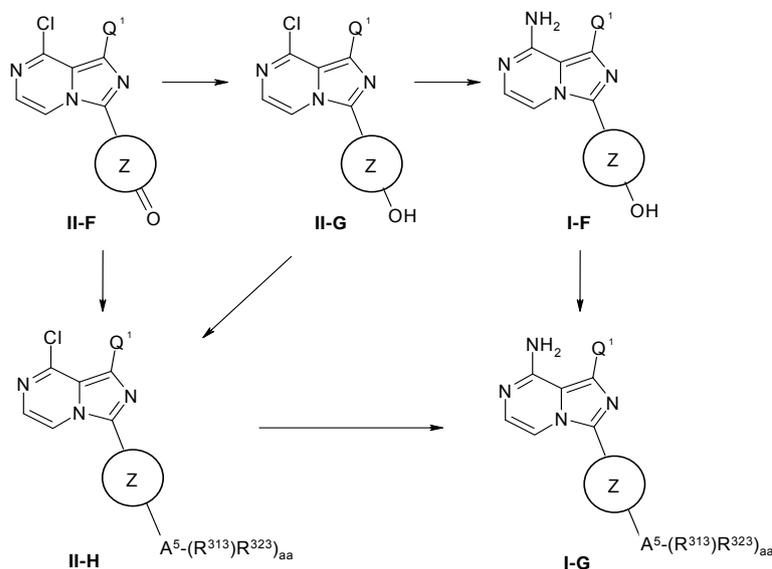


donde Q¹ y R³¹ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I, G^{99a} es C(=O)A⁶ o CO₂A⁶, n = 0-5 y A⁶ = alquil, aril o aralquil.

[0130] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-E, el compuesto de fórmula II-E es tratado con reactivos adecuados capaces de convertir N-G^{99a} a N-H y, por tanto, de producir el compuesto de fórmula I-D. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto de fórmula II-E (cuando G^{99a} es igual a CO₂Bn) bajo las condiciones de amonólisis antes descritas, seguido del tratamiento con HCl concentrado y una elaboración básica adecuada, produce el compuesto de fórmula I-D. El compuesto de fórmula I-D puede someterse a varias condiciones incluyendo, entre otras, aminaciones reductivas, alquilaciones y ar(hetar)ilaciones, y acilaciones para producir amidas, ureas, guanidinas, carbamatos, tiocarbamatos, sulfonamidas y aductos de nitrógeno sustituidos de diversas formas para producir la conversión neta de NH a NR².

[0131] Los compuestos de fórmula II-G (compuestos de fórmula II donde R³ = Z³-OH) II-H (compuestos de fórmula II donde R³ = Z-A⁵(R³¹³)(R³²³)_{aa}), I-F (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z-OH) e I-C (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z-A⁵(R³¹³)(R³²³)_{aa}) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 22**:

Esquema 22

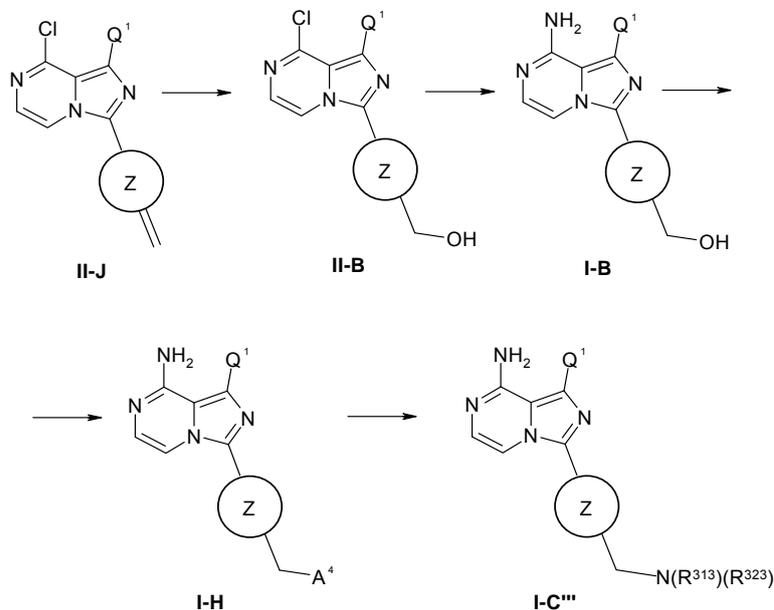


donde Q^1 , R^{313} y R^{323} son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I; $aa = 0$ o 1 ; y $A^5 = N, O$ o S .

5 [0132] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-F y la fórmula I-G, ocurrieron las siguientes transformaciones: el compuesto de fórmula II-F fue reducido con un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado, como borohidruro de sodio en metanol para producir el compuesto de fórmula II-G. El compuesto de fórmula II-G fue sometido a las condiciones de amoniólisis antes descritas para producir el compuesto de fórmula I-F. Además, los compuestos de fórmula II-F pueden hacerse reaccionar en condiciones de aminación reductiva ($NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$ con $HA^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ donde $d = 0$, $A^5 = N$, y R^{313} y R^{323} son como se describió anteriormente para el compuesto de fórmula I) para producir compuestos de fórmula II-H donde $d = 0$, $A^5 = N$, y R^{313} y R^{323} son como se describió anteriormente para el compuesto de fórmula I. La posterior reacción de los compuestos de fórmula II-H (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z - A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ donde $d = 0$, $A^5 = N$, y R^{313} y R^{323} son como se describió anteriormente para el compuesto de fórmula I) para producir compuestos de fórmula II-H donde $d = 0$, $A^5 = N$, y R^{313} y R^{323} son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I. La posterior reacción de los compuestos de fórmula II-H (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z - A^5(R^{313})(R^{323})_{aa}$ donde $d = 0$, $A^5 = N$, y R^{313} y R^{323} son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula I) en las condiciones de amoniólisis antes descritas produjo compuestos de fórmula I-G. Por otra parte, Los compuestos de fórmula II-H a partir de II-G y de I-G a partir de I-F pueden ser sintetizados de acuerdo con las condiciones descritas en el **Esquema 19** para las transformaciones de II-B en II-D y I-B a I-C, respectivamente.

20 [0133] Los compuestos de fórmula I-C''' (compuesto de fórmula I-AA donde $R^3 = Z - CH_2 - N(R^{313})(R^{323})$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 23**:

Esquema 23



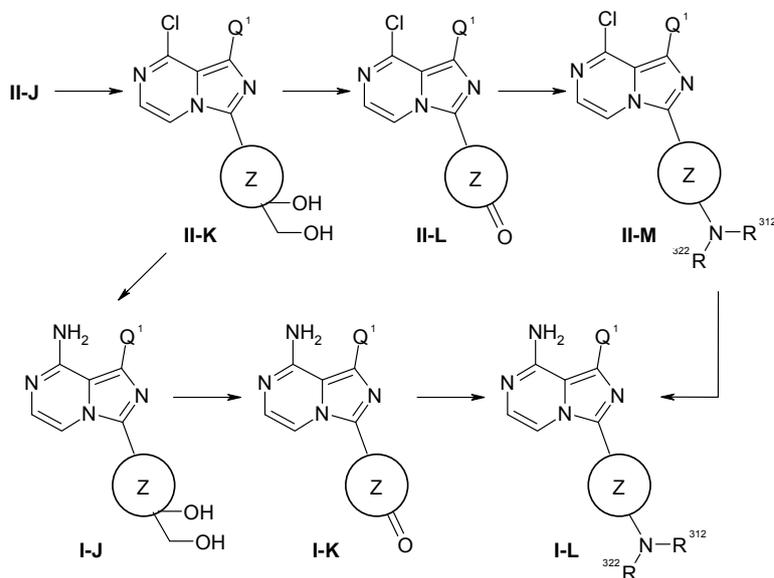
5 donde Q^1 , R^{313} y R^{323} son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y A^4 = grupo lábil adecuado como Cl, OTs, OMs o OTf.

10 [0134] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-C''' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$), ocurrieron las siguientes transformaciones: los compuestos de fórmula II-J (compuestos de fórmula II donde $R^3 = Z=CH_2$) se hicieron reaccionar con un agente hidroborante, como diborano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), catecolborano y similares, en un disolvente adecuado como THF seguido de tratamiento con un agente oxidante como peróxido de hidrógeno en solución acuosa básica o $NaBO_3 \cdot H_2O$ para producir compuestos de fórmula II-B. La posterior reacción de los compuestos de fórmula II-B bajo las condiciones de amoniolisis antes descritas produjo compuestos de fórmula I-B. El grupo hidroxilo de los compuestos de fórmula I-B fue convertido entonces a un grupo lábil adecuado, A^4 , como OTs, OMs u OTf, mediante reacción con Ts_2O , Ms_2O o Tf_2O , respectivamente, para producir compuestos de fórmula I-H. La posterior reacción de los compuestos de fórmula I-H con $HN(R^{313})(R^{323})$, donde R^{313} y R^{323} son como se describió previamente para los compuestos de fórmula I, produjo el compuesto de fórmula I-C''' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-CH_2-N(R^{313})(R^{323})$).

15 [0135] Los compuestos de fórmula I-J (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-OH(CH_2OH)$), I-K (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z=O$) e I-L (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-N(R^{313})(R^{323})$) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 24**:

20

Esquema 24

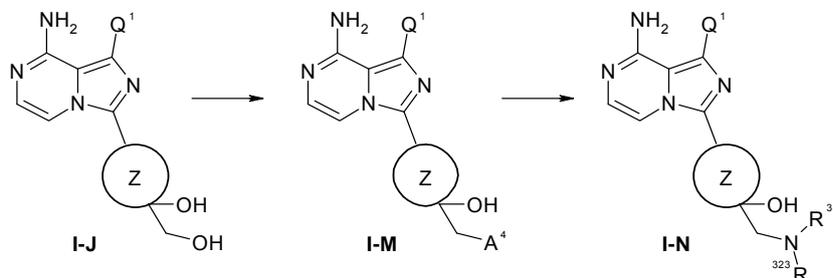


[0136] donde Q¹, R³¹² y R³²² son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

5 [0137] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂OH)), I-K (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z = O) e I-L (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—NR³¹²R³²²), el compuesto de fórmula II-J fue tratado (compuesto de fórmula II donde R³ = Z=CH₂) se hizo reaccionar con un agente dihidroxilante adecuado, como el tetraóxido de osmio, en presencia de NMO en un disolvente adecuado como THF para producir el compuesto de fórmula II-K (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—OH(CH₂OH)) como una mezcla de isómeros cis y trans. Los compuestos de fórmula II-J (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—OH(CH₂OH)) fueron tratados con un agente oxidante adecuado como, entre otros, NaIO₄, convirtiendo el diol en una fracción cetona, produciendo compuesto de fórmula II-L (compuestos de fórmula II donde R³ = Z = O). El compuesto de fórmula II-L (compuestos de fórmula II donde R³ = Z = O) fue tratado entonces bajo condiciones típicas de aminación reductiva, incluyendo una amina adecuada, HNR³¹²R³²² y un agente reductor adecuado, como, entre otros, NaBH(OAc)₃ o NaBH(CN)₃, produciendo compuesto de fórmula II-M (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—NR³¹²R³²²). El compuesto de fórmula II-M (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—NR³¹²R³²²) fue tratado bajo condiciones de amonolisis, amonio en isopropanol en una bomba de acero inoxidable a 110 °C, para producir compuesto de fórmula I-L (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—NR³¹²R³²²). Además, el compuesto de fórmula II-K (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—OH(CH₂OH)) fue tratado en las condiciones de amonolisis antes descritas para producir el compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂OH)) como una mezcla de isómeros. El compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂OH)) fue tratado con un agente oxidante adecuado como, entre otros, NaIO₄, convirtiendo el diol en una fracción cetona, y produciendo compuesto de fórmula I-K (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z = O), que fue tratado bajo las condiciones típicas de aminación reductiva antes descritas para producir compuesto de fórmula I-L (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—NR³¹²R³²²).

25 [0138] Los compuestos de fórmula I-N (compuesto de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂NR³¹³R³²³)) fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 25**:

Esquema 25

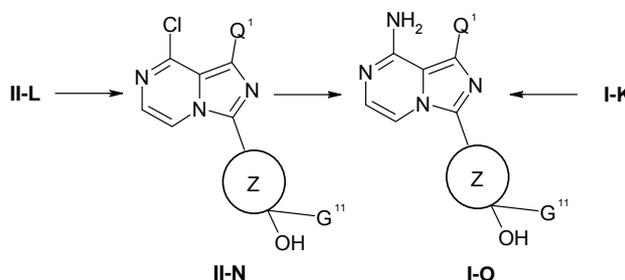


5 [0139] donde Q¹, R³¹³ y R³²³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I; A⁴ = grupo lábil adecuado como OTs, OMs u OTf.

10 [0140] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-N (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂NR³¹³R³²³)), el principal grupo hidroxil del compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂OH)), fue convertido a un grupo lábil adecuado, A⁴, como OTs, OMs u OTf, mediante reacción con Ts₂O, Ms₂O, o Tf₂O en presencia de una base adecuada como diisopropilamina o piridina y disolvente como THF o cloruro de metileno para producir compuesto de fórmula I-M (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂A⁴)). La reacción del compuesto de fórmula I-M (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z—OH(CH₂A⁴)) con HN(R³¹³)(R³²³) en un disolvente adecuado como THF o cloruro de metileno produjo compuesto de fórmula I-N (compuestos de fórmula I donde R³ = Z—OH(CH₂NR³¹³R³²³)).

15 [0141] Los compuestos de fórmula I-O (compuestos de fórmula I donde R³ = Z³—OH(G¹¹)) fueron preparados como se muestra más abajo en el Esquema 26:

Esquema 26



donde Q¹ y G¹¹ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

20 [0142] En una preparación típica de los compuestos de fórmula I-O (compuestos de fórmula I donde R³ = Z—OH(G¹¹)), la fracción cetona del compuesto de fórmula II-L (compuestos de fórmula II donde R³ = Z = O) se hizo reaccionar con un reactivo nucleofílico adecuado como MeMgBr o MeLi en un disolvente adecuado como THF para producir compuesto de fórmula II-N (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—OH(G¹¹)). El compuesto de fórmula II-N (compuestos de fórmula II donde R³ = Z—OH(G¹¹)) se hizo reaccionar bajo condiciones de amoniólisis, amonio en isopropanol en una bomba de acero inoxidable a 110 °C, para producir compuesto de fórmula I-O (compuestos de fórmula I donde R³ = Z—OH(G¹¹)). Además, el compuesto de fórmula I-O (compuestos de fórmula I donde R³ = Z—OH(G¹¹)) fue preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I-K (compuestos de fórmula I-AA donde R³ = Z = O) con un reactivo nucleofílico adecuado como MeMgBr o MeLi en un disolvente adecuado como THF.

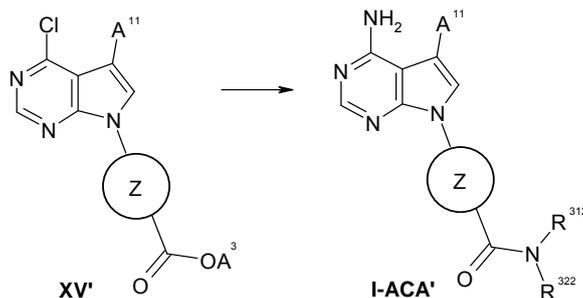
30 [0143] La conversión de los compuestos de fórmula I-PP' e I-P' a compuestos de fórmula I-RR' e I-R, respectivamente, puede llevarse a cabo mediante la reacción con éster del ácido borónico usando las condiciones conocidas como de "Liebeskind-Srogi", tal como las descritas en *Organic Letters*, (2002), 4(6), 979 o *Synlett*, (2002), (3), 447.

[0144] Tanto R³ como Q¹ en los compuestos descritos en el presente documento contienen en algunos casos grupos funcionales que pueden ser posteriormente manipulados. Los expertos en la materia apreciarán que puede llevarse a cabo tal manipulación de los grupos funcionales con compuestos intermedios clave o con compuestos de fase tardía. Tales

transformaciones de los grupos funcionales se muestran con ejemplos en los siguientes esquemas 27 y 28, que se proporcionan como referencia, así como en la sección experimental, pero que de ningún modo limitan el ámbito de dichas transformaciones.

- 5 [0145] Los compuestos de fórmula I-ACA' (= compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-\text{CONR}^{312}\text{R}^{322}$) fueron preparados a partir de compuestos de fórmula XV' (= compuesto de fórmula XV donde $R^3 = Z-\text{CO}_2\text{A}^3$) como se muestra a continuación en el **Esquema 27**:

Esquema 27

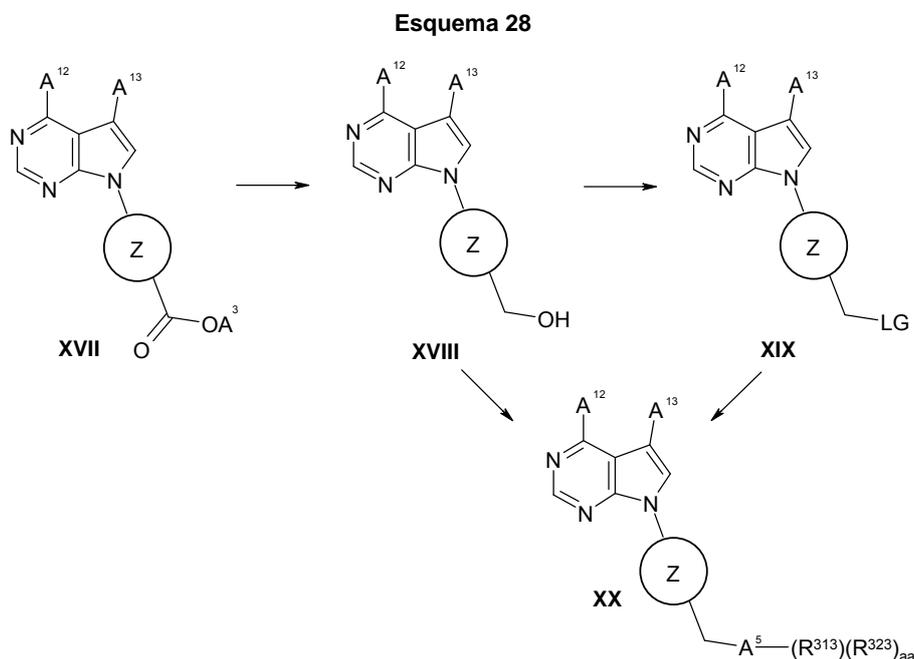


- 10 donde R^{312} y R^{322} son según se definieron previamente para los compuestos de fórmula I; A^{11} = halógeno como Cl, Br o I; y A^3 = hidrógeno o alquilo como metilo o etilo.

- 15 [0146] En una preparación típica del compuesto de fórmula I-ACA', cuando A^3 = alquilo y R^{312} y R^{322} eran ambos igual a H, la reacción del compuesto de fórmula XV' con amonio en un disolvente adecuado produjo compuesto de fórmula I-ACA'. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78°C y unos 120°C . Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 80°C y unos 100°C . El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente en un tubo de presión de vidrio o en un reactor de acero inoxidable.
- 20 Preferentemente, se usó un exceso de amonio. Además, en una preparación típica del compuesto de fórmula I-ACA' (compuestos de fórmula I-AA donde $R^3 = Z-\text{CONR}^{312}\text{R}^{322}$), el compuesto de fórmula XV' (compuestos de fórmula XV' donde $R^3 = Z-\text{CO}_2\text{A}^3$) se hizo reaccionar con $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ seguido de amonio en un disolvente adecuado. Cuando $A^3 = \text{H}$, se emplearon procedimientos de acoplamiento típicos (como la conversión de $-\text{CO}_2\text{H}$ a $-\text{COCl}$ mediante tratamiento con SOCl_2 o cloruro de oxalilo seguido de una reacción con $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ o tratamiento de $-\text{CO}_2\text{H}$ y $\text{HNR}^{312}\text{R}^{322}$ con EDC o DCC junto con DMAP, HOBT o HOAt y similares) para lograr la transformación de un ácido carboxílico en una amida. Cuando A^3 = alquilo como metil o etil, el tratamiento del éster con $\text{Al}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$ logró la conversión de $-\text{CO}_2\text{A}^3$ en $-\text{CO}(\text{NR}^{312}\text{R}^{322})$. El tratamiento posterior con amonio produjo compuestos de fórmula I-ACA'.

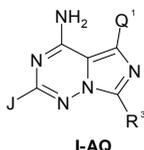
[0147] La química mostrada en el **Esquema 27** también puede ser aplicada a compuestos con Q^1 en lugar de A^{11} .

- 30 [0148] Los compuestos de fórmula XVIII (compuestos de fórmula XV, I-ACA o I-AC donde $R^3 = Z-\text{CH}_2\text{OH}$), XIX (compuestos de fórmula XV, I-ACA o I-AC donde $R^3 = Z-\text{CH}_2\text{LG}$) y XX (compuestos de fórmula XV, I-ACA o I-AC donde $R^3 = Z-\text{CH}_2\text{A}^5(\text{R}^{313})(\text{R}^{323})_{aa}$) fueron preparados como se muestra más abajo en el **Esquema 28**:



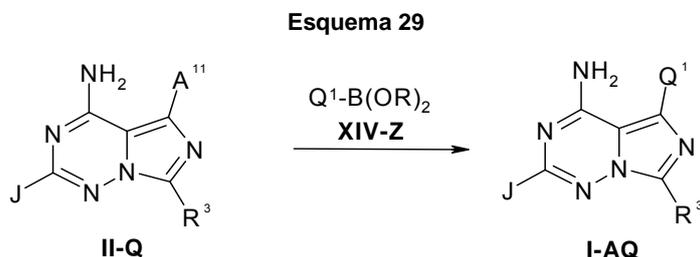
5 donde Q¹, R³¹³ y R³²³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I; LG = grupo lábil adecuado como tosilato, mesilato, trifluorometanosulfonato, o halo como cloro, bromo o yodo; aa = 0 o 1; A³ = hidrógeno o alquilo como metilo o etilo; A¹¹ = halógeno como Cl, Br o I; A¹² = Cl o NH₂; A¹³ = A¹¹ o Q¹; y A⁵ = N, O o S.

[0149] El compuesto de fórmula I-AQ es igual al compuesto de fórmula I donde X₁ = CH; X₂, X₃ y X₅ = N; X₄, X₆, y X₇ = C y J = H o NH₂



10 [0150] El método AQ fue utilizado cuando se prepararon compuestos de fórmula I-AQ como se muestra a continuación en el **Esquema 29**:

Método AQ:



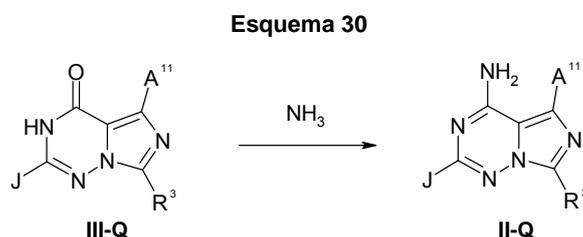
15 donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de fórmula I, A¹¹ = halógeno como Cl, Br o I; B(OR)₂ = ácido / éster borónico adecuado y J = H o NH₂.

20 [0151] En una preparación típica de compuestos de fórmula I-AQ, el compuesto de fórmula II-Q se hizo reaccionar con un ácido/éster borónico adecuado (Q¹-B(OR)₂) en un disolvente adecuado mediante los procedimientos de acoplamiento típicos de Suzuki. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, agua, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de

metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue glyme/agua. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $80\text{ }^\circ\text{C}$ y unos $100\text{ }^\circ\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0152] Un experto en la materia apreciará si los métodos alternativos pueden ser aplicables para preparar compuestos de fórmula I-AQ a partir de II-Q. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II-Q pudo hacerse reaccionar con un reactivo organotínico adecuado $\text{Q}^1\text{-SnBu}_3$ o similar en un disolvente adecuado mediante los procedimientos de acoplamiento típicos de Stille.

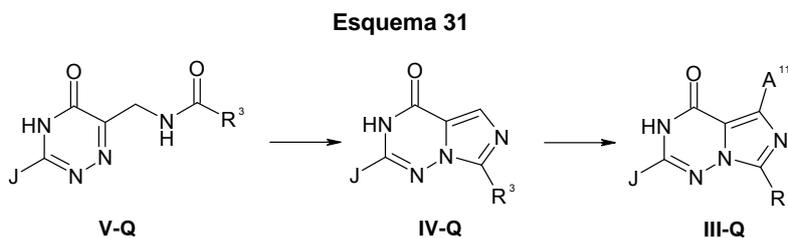
[0153] Los compuestos de fórmula II-Q del **Esquema 29** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 30**.



donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I; A^{11} = halógeno como Cl, Br o I; y J = H o NH_2 .

[0154] En una preparación típica de compuestos de fórmula II-Q, el compuesto de fórmula III-Q se hizo reaccionar con oxiclورو de fósforo (POCl_3) y triazol, y piridina seguido de amonio (NH_3) en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y unos $50\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y unos $25\text{ }^\circ\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0155] Los compuestos de fórmula III-Q del **Esquema 30** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 31**.



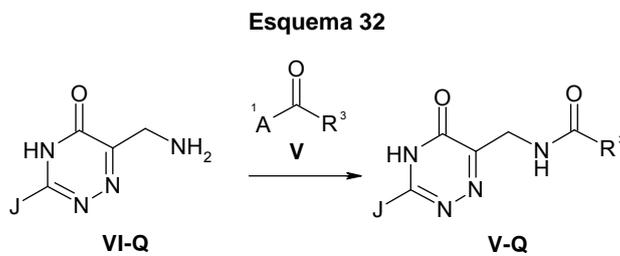
donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I; A^{11} = halógeno como Cl, Br o I; y J = H o NH_2 .

[0156] En una preparación típica de un compuesto de fórmula III-Q, el compuesto intermedio V-Q fue convertido a un compuesto de fórmula IV-Q. El compuesto intermedio de fórmula V-Q fue tratado con oxiclورو de fósforo (POCl_3) en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares, y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo (CHCl_3) y acetonitrilo. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. El disolvente preferido fue acetonitrilo. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y $120\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $40\text{ }^\circ\text{C}$ y unos $95\text{ }^\circ\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. El compuesto intermedio para la fórmula III-Q fue

preparado haciendo reaccionar el compuesto intermedio de fórmula IV-Q con un agente halogenante adecuado. Los agentes halogenantes adecuados incluyeron, entre otros, Br₂, I₂, Cl₂, *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida. El agente halogenante preferido fue *N*-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 75 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0157] Los compuestos de fórmula IV-Q y III-Q donde J = NH₂ pueden ser convertidos respectivamente a los compuestos de fórmula IV-Q y III-Q donde J = H, mediante procedimientos de diazotización conocidos por los especialistas en la materia. Un procedimiento típico incluye el tratamiento de un compuesto de fórmula IV-Q o III-Q donde J = NH₂ con *tert*-butilnitrito en un disolvente adecuado como THF o DMF.

[0158] Los compuestos de la fórmula V-Q del **Esquema 31** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 32**:

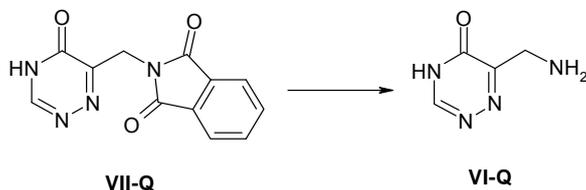


donde R¹ es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I; A¹ = OH, alcoxi o un grupo lábil como cloro o imidazol; y J = H o NH₂.

[0159] En una preparación típica de un compuesto de fórmula V-Q, se hicieron reaccionar un compuesto de fórmula VI-Q y un compuesto de fórmula V en condiciones adecuadas para el acoplamiento amídico. Las condiciones adecuadas incluyen, entre otras, el tratamiento de los compuestos de fórmula VI-Q y fórmula V (cuando A¹ = OH) con reactivos de acoplamiento como DCC o EDC juntamente con DMAP, HOBT, HOAt y similares, o reactivos como EEDQ. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue cloruro de metileno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. De forma alternativa, los compuestos de fórmula VI-Q y V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) se hicieron reaccionar con bases, tales como trietilamina o etildiisopropilamina y similares junto con DMAP y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en este proceso son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; piridina; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -20 °C y unos 40 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 0 °C y 25 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de los compuestos de fórmula VI-Q y fórmula V (donde A¹ = F, Cl, Br, I) y cantidades base y subestequiométricas de DMAP, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de una amina (compuesto de la fórmula VI-Q) en una amida (compuesto de la fórmula V-Q) pueden encontrarse en Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp 1.941-1.949.

[0160] Los compuestos de fórmula VI-Q del **Esquema 32** donde J = H fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 33**:

Esquema 33

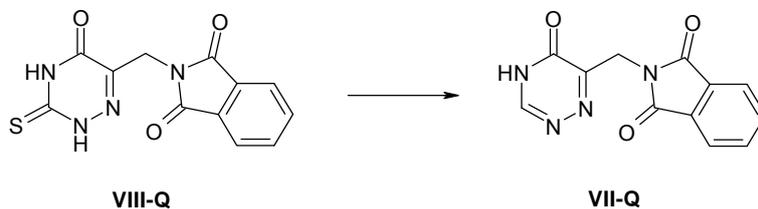


[0161] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VI-Q, se hace reaccionar un compuesto de fórmula VII-Q bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado. Las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento del compuesto de fórmula VII-Q con hidrazina o metil-hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados como cloroformo o cloruro de metileno; disolventes alcohólicos como metanol y etanol. Cuando se pretendió, podrán usarse mezclas de dichos disolventes, aunque los disolventes preferidos fueron etanol y cloruro de metileno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y 80 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0162] Los compuestos de fórmula VI-Q donde J = NH₂ pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Het. Chem., (1984), 21, 697.

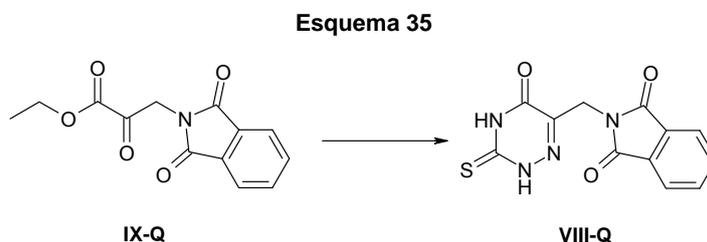
[0163] Los compuestos de la fórmula VII-Q del Esquema 33 fueron preparados como se muestra a continuación en el Esquema 34:

Esquema 34



[0164] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VII-Q, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VIII-Q con níquel Raney en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo (CH₃CN); alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue etanol. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre la temperatura ambiente y unos 100 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a unos 80 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Además, un compuesto de fórmula VII-Q puede ser preparado haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII-Q con un agente oxidante adecuado en un disolvente adecuado. Los agentes oxidantes adecuados incluyen, entre otros, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), ácido 3-cloro peroxibenzoico (mCPBA) y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como THF, glyme (dimetilglicol) y similares; DMF; DMSO; CH₃CN; y dimetilacetamida (DMA); y disolventes clorados como CH₂Cl₂ o CHCl₃. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue DMA. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre 0 °C y 100 °C. Preferentemente, la reacción tuvo lugar a temperaturas que oscilaron entre la temperatura ambiente y los 70 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0165] Los compuestos de fórmula VIII-Q del **Esquema 34** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 35**:



5 [0166] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VIII-Q, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula IX-Q con tiosemicarbazida y una base adecuada en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyeron, entre otras, trietilamina, etildisopropilamina y similares. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); y dimetilacetamida (DMA); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo (CH₃CN); alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue etanol. El proceso anterior puede llevarse a cabo a temperaturas que oscilen entre la temperatura ambiente y unos 100 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y 80 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores. Los compuestos de fórmula IX-Q pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos publicados en la literatura por Knutsen, Lars J. S. y cols., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1984, 229-238.

20 [0167] Los expertos en la materia apreciarán que, en ciertas situaciones, un sustituyente que sea idéntico o que tenga la misma reactividad con un grupo funcional que haya sido modificado en uno de los procesos anteriores, deberá ser sometido a protección, seguida de desprotección, para crear el producto deseado y evitar reacciones colaterales no deseadas. De forma alternativa, otro de los procesos descritos dentro de esta invención puede ser empleado para evitar la competencia entre grupos funcionales. Ejemplos de grupos protectores adecuados y de métodos para su adición y retirada pueden encontrarse en la referencia siguiente: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

25 [0168] El método AW fue utilizado cuando se prepararon compuestos de fórmula II-Q como se muestra a continuación en el **Esquema 36**:

Método AW:



30

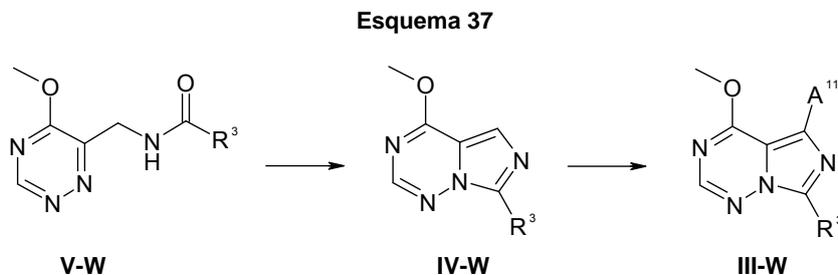
donde Q¹ y R³ son según se definieron previamente para el compuesto de la fórmula I, y A¹¹ = halógeno como Cl, Br o I.

35 [0169] En una preparación típica de compuestos de fórmula II-Q, el compuesto de fórmula III-W se hizo reaccionar con amonio en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH₂Cl₂) o cloroformo (CHCl₃). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue isopropanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre 0 °C y unos 50 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 0 °C y unos 22 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron

preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

[0170] Los compuestos de la fórmula III-W del **Esquema 36** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 37**:

5



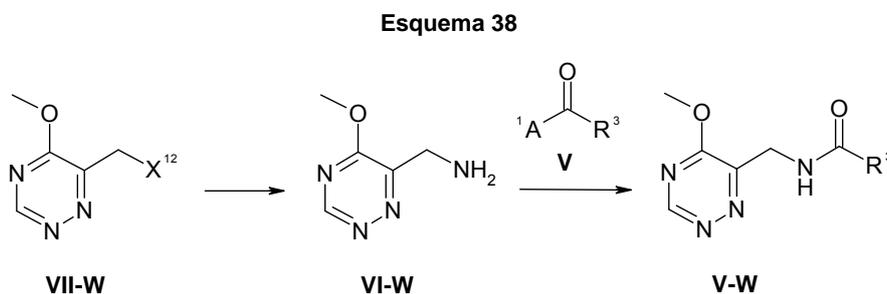
donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de la fórmula I, y A^{11} = halógeno como Cl, Br o I.

[0171] En una preparación típica de un compuesto de fórmula III-W, el compuesto intermedio V-W fue convertido a un compuesto de fórmula IV-W. El compuesto de fórmula V-W fue tratado con oxiclورو de fósforo ($POCl_3$) o la "sal de Vilsmeier" aislada [CAS# 33842-02-3] en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares, y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$), y acetonitrilo (CH_3CN). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. El disolvente preferido fue acetonitrilo. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y unos 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. El compuesto de fórmula III-W fue preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula IV-W con un agente halogenante adecuado. Los agentes halogenantes adecuados incluyeron, entre otros, Br_2 , I_2 , Cl_2 , *N*-clorosuccinimida, *N*-bromosuccinimida o *N*-yodosuccinimida. El agente halogenante preferido fue *N*-yodosuccinimida. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares; dimetilformamida (DMF); dimetilsulfóxido (DMSO); acetonitrilo; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol y similares; y disolventes clorados como cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o cloroformo ($CHCl_3$). Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes, aunque el disolvente preferido fue DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 75 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. Se usaron preferentemente cantidades sustancialmente equimolares de reactivos, aunque cuando se pretendió se usaron cantidades superiores o inferiores.

25

30

[0172] Los compuestos de fórmula V-W del **Esquema 37** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 38**:



donde R^3 es según se definió previamente para el compuesto de fórmula I, X^{12} = azido, o amino mono- o di-protégido y A^1 = OH, alcoxi o un grupo lábil como cloro o imidazol.

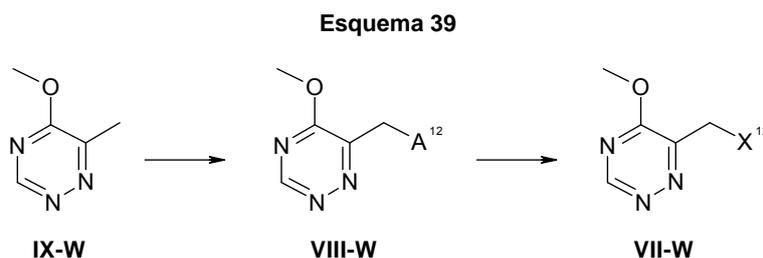
[0173] En una preparación típica de un compuesto de fórmula V-W, se hizo reaccionar al compuesto VI-W con el compuesto V bajo condiciones de acoplamiento amídico adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen, entre otras, las descritas para la conversión del compuesto IV-Z a compuesto III-Z como se muestra en el Esquema 10. Los compuestos de fórmula VI-W fueron preparados a partir de compuestos de fórmula VII-W. Un procedimiento típico para la conversión de

35

compuestos de fórmula VII-W a compuestos de fórmula VI-W consiste en someter a un compuesto de fórmula VII-W, donde X^{12} = azido, a condiciones reductoras como, entre otras, la hidrogenación catalítica en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), glyme (dimetilglicol) y similares, disolventes alcohólicos como metanol, etanol y similares, ésteres como acetato de etilo, acetato de metilo y similares. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos incluyeron acetato de etilo y metanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y unos $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. De forma alternativa, donde X^{12} = azido, la reducción a compuestos de fórmula VI-W podría llevarse a cabo mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula VII-W con triaril- o trialquilfosfinas en presencia de agua en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, éteres como tetrahidrofurano (THF), dioxano y similares, disolventes alcohólicos como metanol, etanol y similares, ésteres como acetato de etilo, acetato de metilo y similares, DMF, acetonitrilo y piridina. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos fueron THF y acetonitrilo. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y unos $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y unos $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores.

[0174] Donde X^{12} = amino mono- o di-prottegido, la desprotección puede efectuarse mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia y que se muestran en: "Protective Groups in Organic Syntheses", T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

[0175] Los compuestos de fórmula VII-W del **Esquema 39** fueron preparados como se muestra a continuación en el **Esquema 39**:



donde R^3 es según se definió previamente para los compuestos de fórmula I, X^{12} es según se definió para un compuesto de fórmula VII-W y A^{12} = yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato u otro grupo lábil.

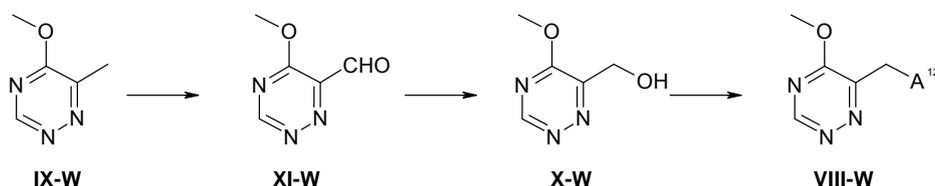
[0176] En una preparación típica de un compuesto de fórmula VII-W donde X^{12} = azida, el compuesto VIII-W se hizo reaccionar con una sal de azida, como azida de litio o de sodio, en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, disolventes alcohólicos como etanol, butanol y similares, ésteres como acetato de etilo, acetato de metilo y similares, DMF, acetonitrilo, acetona DMSO. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos fueron acetona y DMF. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y unos $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores. De forma alternativa, donde X^{12} = amino mono- o di-prottegido, los compuestos de fórmula VIII-W se hicieron reaccionar con aminas adecuadamente protegidas donde el grupo protector se selecciona de forma que se conserve la naturaleza nucleofílica del nitrógeno, o donde pueda potenciarse por acción de un reactivo como una base. Los expertos en la materia reconocen que tales grupos protectores incluyen, entre otros, bencilo, tritilo, alilo y derivados alquiloicarbonilos, tales como BOC, CBZ y FMOC.

[0177] Los compuestos de fórmula VIII-W, donde A^{12} = halógeno, fueron preparados a partir de compuestos de fórmula XI-W. En un procedimiento típico, los compuestos de fórmula XI-W son tratados con reactivos halogenantes como, entre otros, *N*-yodosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, ácido tricloroisocianúrico, *N,N*-1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, bromina y yodina, preferentemente en presencia de una o más fuentes de radicales como peróxido de dibenzoilo, azobisisobutironitrilo o ligeros en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en el proceso anterior son, entre otros, disolventes clorados como tetracloruro de carbono, diclorometano, a,a,a-trifluorotolueno y similares, ésteres como formato de metilo, acetato de metilo y similares, DMF, acetonitrilo. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos incluyeron tetracloruro de carbono y a,a,a-trifluorotolueno. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores.

[0178] De forma alternativa, los compuestos de fórmula VIII-W, donde A¹² = tosilato o mesilato, fueron preparados a partir de compuestos de fórmula X-W como se muestra en el **Esquema 40**. En una preparación típica de un compuesto de fórmula VIII-W, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula X-W con un reactivo sulfonilante, como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de una base como, entre otras, DIPEA o trietilamina en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en la reacción anterior incluyeron, entre otros, disolventes clorados como diclorometano, 1,2 dicloroetano y similares, éteres como THF, dietiléter y similares, DMF y acetonitrilo. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos fueron THF y diclorometano. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores.

Esquema 40



[0179] Los compuestos de fórmula X-W fueron preparados a partir de compuestos de fórmula XI-W. En una preparación típica de un compuesto de fórmula X-W, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula XI-W con un agente reductor como, entre otros, borohidruro de sodio, borohidruro de litio o litio aluminio en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en la reacción anterior incluyeron, entre otros, éteres como THF, dietiléter y similares, y alcoholes como etanol, metanol, isopropanol y similares. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. Los disolventes preferidos fueron THF y metanol. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores.

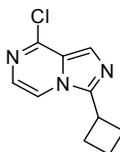
[0180] Los compuestos de fórmula XI-W fueron preparados a partir de compuestos de fórmula IX-W. En una preparación típica de un compuesto de fórmula XI-W, se hizo reaccionar un compuesto de fórmula IX-W con un agente oxidante como, entre otros, dióxido de selenio, dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares, en un disolvente adecuado a una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para ser usados en la reacción anterior incluyeron, entre otros, disolventes clorados como diclorometano, 1,2-dicloroetano y similares, agua, ácido acético y sulfolano. Cuando se pretendió, se usaron mezclas de dichos disolventes. El proceso anterior se llevó a cabo a temperaturas que oscilaron entre -78 °C y 120 °C. Preferentemente, la reacción se llevó a cabo entre 40 °C y unos 95 °C. El proceso anterior para producir compuestos de la presente invención se llevó a cabo preferentemente a una presión en torno a la atmosférica, aunque cuando se pretendió se usaron presiones superiores o inferiores.

[0181] Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de fórmula XI-W pueden elaborarse mediante vías publicadas en la literatura, como, por ejemplo, en el *Bulletin de la Société Chimique de France*, (1973), (6)(Pt. 2), 2.126.

[0182] Los compuestos de fórmula I-AQ y/o sus precursores pueden ser sometidos a varias interconversiones de grupos funcionales como medios de acceder a ciertas funcionalidades que no pueden ser directamente introducidas como consecuencia de estructuras químicas incompatibles. Los ejemplos de tales manipulaciones de grupos funcionales aplicables a los compuestos de fórmula I-AQ y sus precursores son similares, entre otros, a los descritos en los Esquemas 16-26 y los esquemas de referencia 27 y 28 relacionados con los compuestos de fórmula I-AA, I-P, I-P', I-Q, I-R, I-AB e I-AC.

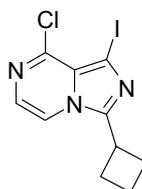
Procedimientos experimentales

8-Cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina



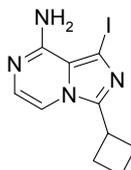
[0183] Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a los descritos para *trans*-metil 4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazina-3-il)ciclohexanocarboxilato y su precursor *trans*-metil 4-(((3-cloropirazina-il)metil)amino)carbonil)ciclohexanocarboxilato, usando ácido ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico.

8-Cloro-3-ciclobutil-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazina



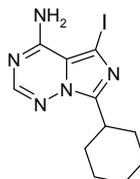
[0184] 8-Cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazina (1058 mg, 5,1 mmol) y NIS (1146 mg, 5,1 mmol) en DMF anhidro (10 ml) fueron agitados a 60 °C en Ar durante 6 horas. La reacción se diluyó con DCM (~400 ml), se lavó (H₂O, suero salino), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación del material en bruto mediante cromatografía flash en gel de sílice (cartucho de 50 g, 10:1 – 8:1- 7:1 – 6:1 hexanos:EtOAc) produjo el compuesto del título en forma de sólido amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 3,75 (quintetd, *J* = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 2,62-2,42 (m, 4 H), 2,32-1,98 (m, 2 H); MS (ES+): *m/z* 334,0 (100) [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 3,38 min (OpenLynx, polar_5min).

3-Ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina



[0185] Una bomba Parr con 8-cloro-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazina (759 mg, 2,3 mmol) en IPA (100 ml) se saturó con NH₃(g) durante 5 min a 0 °C, sellándose y calentándose a continuación a 115 °C durante 38 horas. Posteriormente, la mezcla reactiva se concentró a presión reducida, se separó entre DCM (200 ml) y H₂O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con suero salino, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7,13 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 5,63 (br, 2 H), 3,73 (quintetd, *J* = 0,8 Hz, 8,4 Hz, 1 H), 2,60-2,38 (m, 4 H), 2,20-1,90 (m, 2 H); MS (ES+): *m/z* 315,9 (100) [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 1,75 min (OpenLynx, polar_5mW).

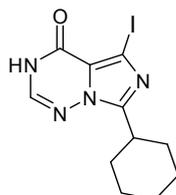
7-Ciclohexil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Para una suspensión de 1*H*-1,2,4-triazol (1 g, 0,02 mol) en acetonitrilo (23 ml) se añadieron gota a gota cloruro fosfórico (0,6 ml, 0,007 mol) y trietilamina (3 ml, 0,02 mol) a 0 °C. Para esta mezcla se añadió 7-ciclohexil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (77 mg, 0,224 mmol) y la mezcla resultante se recirculó durante la noche. La mezcla refrigerada se atenuó a continuación con un exceso de NH₃ en ¹PrOH (pH 8) y agitada a temperatura ambiente durante 30 min.

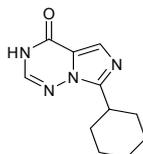
Posteriormente se filtró y el sólido aislado se lavó con DCM. El filtrado fue concentrado *al vacío*, purificándose mediante cromatografía en gel de sílice y eluyéndose con 2% MeOH en DCM para producir la 7-ciclohexil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz – DMSO-*d*₆) δ 1,14 – 1,91 (m, 10 H), 3,11 – 3,18 (m, 1 H), 6,75 (br.s, 1 H), 7,84 (s, 1 H) 8,42 (bs, 1 H); MS (ES⁺): *m/z*: 344,01 (100) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 3,10 min (OpenLynx: polar_5min).

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



10 **[0186]** Para esta mezcla se añadió 7-ciclohexilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona (130 mg, 0,6 mmol) en DMF (0,6 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (700 mg, 0,003 mol) y la mezcla reactiva se agitó a 55 °C durante 20 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla fue diluida con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (4 x 40 ml), se trataron con tiosulfato sódico y suero salino, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío* para producir 7-ciclohexil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-(3*H*)ona. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz – DMSO-*d*₆) δ 1,34 – 1,37 (m, 3 H), 1,52 – 1,56 (m, 2 H), 1,76 – 1,88 (m, 5 H), 3,06 – 3,08 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 11,78 (s, 1 H); MS (ES⁺): *m/z*: 344,95 (100) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,95 min (OpenLynx: polar_5 min).

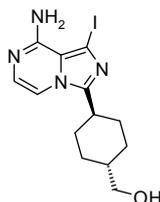
7-ciclohexilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-(3*H*)-ona



15 Para una suspensión de 6-aminometil-4*H*-[1,2,4]triazin-5-ona (250 mg, 1,98 mmol) en DMF (7,5 ml) se añadió tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (760 mg, 2,38 mmol), ácido ciclohexanocarboxílico (305 mg, 2,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,6 mmol). Transcurrida 1 hora se añadió acetonitrilo (40 ml) a la mezcla, agregándose gota a gota cloruro fosfórico (0,28 ml, 3,0 mmol) y la mezcla reactiva se agitó a 55 °C durante 1h. A continuación, la mezcla fue concentrada *al vacío*, purificándose mediante cromatografía en gel de sílice y eluyéndose con 3% MeOH en DCM, para producir 7-ciclohexilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-ona. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz – DMSO-*d*₆) δ 1,24 – 1,91 (m, 10 H), 3,08 – 3,16 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 11,76 (s, 1 H); MS (ES⁺): *m/z*: 219,24 (100) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,44 min (OpenLynx: polar_5 min).

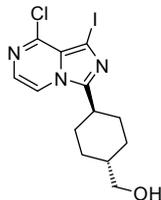
20

***trans*-[4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol**

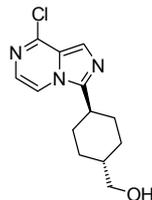


25

30 **[0187]** En una bomba de acero de 400 ml se cargó *trans*-[4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol (26,50 g, 67,66 mmol) donde se disolvió con 2M NH₃ en isopropanol (300 ml) y THF anhidro (10 ml). La mezcla reactiva se enfrió a -78 °C. en la solución se insufló enérgicamente gas amonio durante 8 min; a continuación se selló la bomba herméticamente y se calentó a 120 °C durante 20 h. La mezcla reactiva en bruto se concentró *al vacío*, recogiendo después los residuos de la reacción con MeOH/CHCl₃, y cargándose en gel de sílice. La mezcla fue purificada mediante cromatografía en columna de vidrio en gel de sílice [eluida con 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc hasta 10% ~7 *N* NH₃ en MeOH/CHCl₃] para crear el producto deseado en forma de crema beige sólida y blanca; MS (ES⁺): *m/z* 373,01 (100) [MH⁺], 373,98 (50) [MH⁺2]; *t_R*(polar-5min/openlynx) 1,57 min.

trans-[4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol

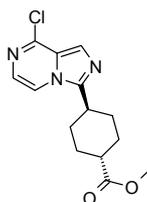
[0188] En DMF anhidro (360 ml) se agitaron a 60 °C en N₂ durante 6 horas *trans*-[4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol (18,00 g, 67,74 mmol) y *N*-yodosuccinimida (19,81 g, 88,06 mmol). La mezcla reactiva se diluyó en DCM (~600 ml), se lavó con agua y suero salino, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró *al vacío*. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía flash en gel de sílice (eluido con 1:2 EtOAc/DCM hasta 1:1 EtOAc/DCM) para obtener el producto deseado en forma de sólido amarillo pálido; Según el análisis por ¹H NMR, el producto estaba contaminado con 0,35 eq. de impurezas NIS. El producto fue llevado a la siguiente reacción sin otra purificación; MS (ES⁺): *m/z* 391,92 (100) [MH⁺], 393,88 (50) [MH²⁺], 394,89 (10) [MH³⁺]; t_R(polar-5min/openlynx) 2,79 min.

trans-[4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol

[0189] Se enfrió una solución en THF (1,00 l) de *trans*-metil 4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato (29,70 g, 101,1 mmol) a -78 °C, siendo cargada con LAH (1 M en THF, 25,3 mmol, 25,3 ml) gota a gota. Transcurridos 30 minutos, la mezcla reactiva fue cargada con más LAH (25,3 mmol) a -78 °C, dejándola agitándose a continuación a -78 °C durante 1,5 horas. La reacción se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente, agitándose durante otros 30 minutos. Se añadió acetato de etilo, Na₂SO₄·10H₂O y gel de sílice a la mezcla reactiva, concentrándola *al vacío* para producir un sólido anaranjado. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna de vidrio en gel de sílice (eluido con 2:3 EtOAc/DCM al 100% EtOAc/DCM) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco, ligeramente amarillento; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,14–1,30 (m, 2 H), 1,61–1,75 (m_c, 1 H), 1,84 (ddd, *J* = 13,2, 13,2, 13,2 Hz, 2 H), 1,98–2,13 (m, 4 H), 2,19 (s, br, -OH), 2,94 (tt, *J* = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 266,21/268,17 (100/89) [MH⁺]. HPLC: t_R = 2,38 min (OpenLynx, polar_5min). MS (ES⁺): *m/z* 266,21 (100) [MH⁺], 268,17 (80) [MH²⁺], 289,18 (20) [MH³⁺]; t_R(polar-5min/openlynx) 2,36 min.

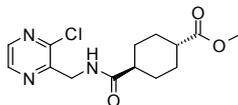
Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres carboxílicos

[0190] A una solución/suspensión del éster carboxílico (30,17 mmol) en etanol (200 ml) se añadió 3,0 M de hidróxido de sodio en agua (15,1 ml), agitándose la mezcla a 40 °C durante 4 horas. El disolvente fue retirado bajo presión reducida a 40 °C, añadiéndose al residuo agua (10 ml) y etanol (10 ml), filtrándose a continuación la suspensión. La pasta filtrada fue lavada con etanol (2 x 10 ml) y secada *al vacío* para dar la sal de sodio. Para aislar el ácido libre, se añadió agua a esta sal y se acidificó la suspensión con ácido fórmico, se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se filtró. La pasta filtrada se lavó con agua y, posteriormente, con etanol para obtener el ácido carboxílico.

trans-metil 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato

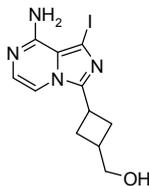
[0191] Se disolvió *trans*-metil 4-(((3-cloropirazina-2-il)metil)amino)carbonil)-ciclohexanocarboxilato (29 g, 93,02 mmol) en acetonitrilo anhidro (930 ml) y DMF anhidro (9 ml) y se calentó a 55 °C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla reactiva se concentró *al vacío*, a continuación, se recogió el residuo sólido en DCM, a continuación, alcalinizándose posteriormente a pH 10 con 2 M amonio en isopropanol. La mezcla se concentró *al vacío*, se redisolvió en DCM, para cargarse a continuación en gel de sílice alcalinizado con TEA. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna de vidrio en gel de sílice (eluido con 2:3 EtOAc/DCM) para obtener el compuesto del título en forma de polvo amarillo; es ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,63 (ddd, *J* = 13,2, 13,2, 13,2, 3,2 Hz, 2 H), 1,85 (ddd, *J* = 13,2, 13,2, 13,2, 2,8 Hz, 2 H), 2,10 (dd, *J* = 14,4, 3,2 Hz, 2 H), 2,19 (dd, *J* = 14,0, 3,2 Hz, 2 H), 2,46 (tt, *J* = 12,4, 3,6 Hz, 1 H), 2,96 (tt, *J* = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 7,33 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H). MS (ES⁺): *m/z* 294,17/296,14 (100/86) [MH⁺]. HPLC: *t_R* = 2,85 min (OpenLynx, polar_5min).

***trans*-metil 4-(((3-cloropirazin[2-il)metil]amino)carbonil)ciclohexanocarboxilato**



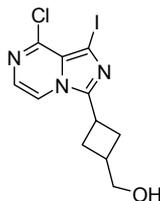
[0192] Se colocó un solución de THF (370 ml) ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (15,14 g, 81,30 mmol) y CDI (13,18 g, 81,30 mmol) en una atmósfera nitrogenada y se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla reactiva se enfrió hasta la temperatura ambiente, y a continuación se añadió sal de bis-clorhidrato de (3-cloropirazin-2-il)metilamina (16,00 g, 73,91 mmol) y DIPEA (31,52 g, 244,00 mmol, 42,5 ml). Tras agitar a 60 °C durante 20 h, la reacción fue concentrada *al vacío*. La mezcla reactiva en bruto fue purificada mediante cromatografía en columna de vidrio en gel de sílice (eluido con 3:2 DCM/EtOAc) para obtener el producto puro deseado en forma de polvo blanco cremoso amarillento; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,43–1,65 (m, 4 H), 2,01–2,14 (m, 4 H), 2,25 (tt, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 1 H), 2,34 (tt, *J* = 11,6, 3,2 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,70 (d, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 6,81 (s, br, –NH), 8,32–8,36 (m, 1 H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 312,17/314,12 (84/32) [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,44 min (OpenLynx, polar_5min).

[3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol



[0193] [3-(8-Se saturó cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol (6,9 g) en *i*-PrOH (200 ml) con NH_{3(g)}, pasando una corriente lenta de amonio durante 10 min a -20 °C, calentándolo a continuación en una bomba Parr a 110 °C durante 2 días. Acto seguido se enfrió la mezcla reactiva hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de un vidrio sinterizado, enjuagándose el residuo sólido y el recipiente Parr con *i*-PrOH varias veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un sólido naranja que aún contenía NH₄Cl. El material fue recogido, recirculado con MeCN (250 ml) y filtrado en caliente. Este paso se repitió con otra porción de MeCN caliente (200 ml). Los filtrados MeCN combinados se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en forma de sólido naranja; HPLC: (polar 5 min) 0,53 y 1,51 min; MS (ES⁺): 345,1 (100, M⁺+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,27 H, *isómero menor*), 6,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1,29 H *solapado con el isómero menor*) 6,63 (br, 2 H), 4,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 0,27 H, *isómero menor*), 4,52 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,69 (quintet, *J* = 5,6 Hz, 0,32 H, *isómero menor*), 3,54 (quintet, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 2,52-2,25 (m, 4 H), 2,10-2,00 (m, 1 H).

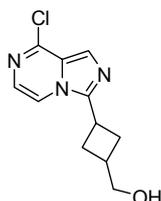
[3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol



[0194] A una solución de NIS (6,31 g, 28,0 mmol) en DMF anhidro (100 ml) bajo Ar se añadió [3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol seco (6,67 g) disuelto en DMF anhidro (30 ml). El matraz que contenía [3-(8-cloroimidazo[1,5-

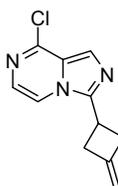
a]pirazin-3-il)ciclobutil]metanol fue enjuagado con otra porción de DMF anhidro (20 ml), añadiéndose dicho enjuagado a la mezcla reactiva. La reacción se calentó a 60 °C (desde la temperatura ambiente hasta 60 °C ~ 30 min), agitándose posteriormente a esta temperatura durante 3 horas. Acto seguido se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se repartió entre 1 M aq Na₂S₂O₃ (60 ml), suero salino (60 ml) y DCM (160 ml). La capa aq fue extraída con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash en SiO₂ (0-8% MeOH en DCM) para dar un material homogéneo por UV tanto en la TLC como en la HPLC, que aún contenía DMF. El material fue disuelto en DCM (200 ml) y lavado con agua (3x40 ml), secado (Na₂SO₄) y concentrado a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido; HPLC (polar 5 min) 2,52 min; MS (ES+): *m/z* (rel. int.) 364,0 (100, M⁺+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 4,8 Hz, 0,22 H, *isómero menor*), 7,29 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 5,2 Hz, 0,23 H, *isómero menor*), 3,83-3,80 (m, 0,7 H), 3,72-3,62 (m, 3 H), 2,75-2,55 (m, 4 H), 2,42-2,32 (m, 1-2 H).

[3-(8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-metanol

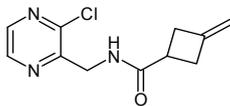


[0195] A una solución de 8-cloro-3-(3-metilenociclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina (4,48 g, 20,4 mmol) en THF anhidro (255 ml) a -78 °C en Ar, se añadió 9-BBN (61,2 ml, 0,5 M en THF, 30,6 mmol) gota a gota durante 8 min (una suspensión). El baño refrigerante fue reemplazado con hielo acuoso y se dejó calentarse la reacción lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras un periodo de agitación de 17 horas, se añadió H₂O (100 ml), continuándose tras unos 5 minutos con la adición en un lote de NaBO₃·H₂O (12,2 g, 122,3 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante 5 horas, filtrándose a continuación a través de Celite. El Celite y los sólidos residuales se lavaron con DCM y EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar una solución acuosa, que se saturó con NaCl y fue extraída con EtOAc (3x). Los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite amarillo claro que fue purificado mediante cromatografía flash en SiO₂ (9:1 DCM:MeOH) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo; HPLC: *t_R* (HPLC de masa, polar 7 min) 2,52 min; MS (ES+): 238,0. La adición puede efectuarse a 0 °C. La suspensión se aclara rápidamente tras los baños de refrigeración. El producto final contenía 1,5-*cis*-octanodiol derivado del 9-BBN. Según una estimación global mediante ¹H NMR contenía un 66% de material diana y un 33% del subproducto. El producto en bruto fue llevado al siguiente paso en bruto, y la estereoselectividad del producto fue de -5:1 según la ¹H NMR.

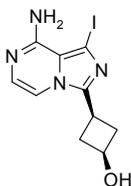
(8-cloro-3-(3-metileno-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina)



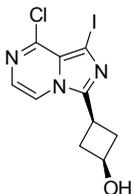
[0196] 3-Se disolvió ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico (3-cloro-pirazin-2-il-metil)-amida (52,1 g, 219,2 mmol) en 1,0 l de MeCN anhidro. Seguido de la adición de DMF (1,0 ml) y POCl₃ (100 ml, 1,09 mol). La reacción se calentó a 55 °C durante 30 min, insuflando lentamente la reacción con N₂. Acto seguido, la reacción se concentró *al vacío*, se alcalinizó con 2,0 M NH₃ frío en IPA con CH₂Cl₂. La mezcla IPA/CH₂Cl₂ fue concentrada *al vacío* y las sales fueron disueltas con una cantidad mínima de agua y se extrajeron con CH₂Cl₂ (4x). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaHCO₃ (1x) saturado, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice [eluido con 2:1 Hex: EtOAc] para obtener el compuesto del título en forma de polvo amarillo; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,24-3,30 (4 H, m), 3,78-3,85 (1 H, m), 4,89-4,94 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 4,99 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 5,09 Hz), 7,82 (1 H, s); MS (ES+): *m/z* 220,28/222,30 (100/80) [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,87 min (OpenLynx, polar_5min).

Ácido 3-metilen-ciclobutanocarboxílico (3-cloropirazin-2-il-metil)amida

5 [0197] Se disolvieron C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina bis-HCl (1,0 g, 4,62 mmol), *N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (1,31 g, 6,47 mmol, 1,4 eq.), 4-dimetilamino piridina (DMAP) (0,141 g, 1,15 mmol, 0,25 eq.), y diisopropiletilamina (DIPEA) (2,42 ml, 1,79 g, 13,9 mmol, 3,0 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml). A esta solución se añadió una solución de ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (0,622 g, 554 mmol, 1,2 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (25 ml) en N₂, dejándose la reacción bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y el residuo resultante fue disuelto en EtOAc, se lavó con agua (2'), NaHCO₃ (1'), agua (1') y suero salino (1'), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*, dando el compuesto del título en bruto, en forma de aceite de color pardo. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g/70 ml, eluido con EtOAc:Hex 10% 20% 40% 70%], produciendo el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro. Además, el compuesto del título podría prepararse mediante la ruta siguiente: Se disolvió 1'-carbonildiimidazol (CDI) (0,824 g, 5,08 mmol, 1,1 eq.) y ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (0,570 g, 5,08 mmol, 1,1 eq.) en THF anhidro (12 ml) y se dejó agitándose a 60 °C durante 2 horas. Una solución de bis-HCl C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (1,0 g, 4,62 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (2,42 ml, 1,79 g, 13,9 mmol, 3,0 eq.) en CH₂Cl₂ anhidro (13 ml) fue añadida a la mezcla ácida, dejándose la reacción bajo agitación a 60 °C, en N₂, durante la noche. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y el residuo resultante fue disuelto en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ (2') y suero salino (1'), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*, dando el compuesto del título en bruto, en forma de aceite de color pardo. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g/70 ml, eluido con EtOAc:Hex 10% 20% 40% 70%], produciendo el compuesto del título en forma de sólido amarillo claro; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,86–2,96 (m, 2 H), 3,03–3,19 (m, 3 H), 4,72 (dd, *J* = 4,4, 0,8 Hz, 2 H), 4,79–4,84 (m, 2 H), 6,78 (s, –NH), 8,32–8,34 (m, 1 H), 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 238,19 (90) [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,67 min (OpenLynx, polar_7 min).

3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclobutanol

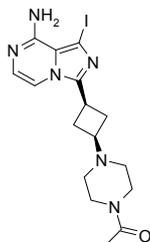
25 [0198] En un reactor Parr a presión se disolvió 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)-ciclobutanol (4,159 g, 0,0119 mol) con 2,0 M amonio en alcohol isopropílico (40 ml). La mezcla fue enfriada a -20 °C y saturada con amonio. La reacción se calentó a 110 °C durante 63 horas, punto en el cual se enfrió y se concentró *al vacío*. El producto en bruto fue purificado mediante HPFC Jones 25 g en columna en gel de sílice, eluyéndose con 5-8% MeOH:CH₂Cl₂ para dar los compuestos del título; MS (ES⁺): *m/z* 330,88 (100) [MH⁺], 331,89 (10) [MH⁺⁺]; HPLC: *t_R* = 0,48 min (OpenLynx, polar_5min); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) □ 2,55 - 2,76 (m, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,32 - 3,50 (m, 1 H) 4,51 - 4,69 (m, 1 H) 6,15 (br. s., 2 H) 7,24 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H).

3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclobutanol

35 [0199] Se disolvió 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)-ciclobutanol (5,0 g, 14 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol (35,0 ml) y CH₂Cl₂ (35,0 ml). A la mezcla en solución se añadió lentamente tetrahidroborato de sodio (560 mg, 14,0 mmol), observándose su evolución gaseosa. Transcurridas 4,5 horas a temperatura ambiente en nitrógeno, la reacción fue concentrada *al vacío*. Esta mezcla en bruto fue disuelta en EtOAc y lavada con agua. La capa orgánica se secó en sulfato sódico, y se filtró y se concentró *al vacío*. El producto en bruto fue purificado mediante HPFC Jones 50 g en columna en gel de sílice, eluyéndose con 50% EtOAc:Hex hasta el 100% EtOAc, para obtener el compuesto del título en forma de

sólido amarillo; MS (ES+): m/z 349,81 (100) $[MH^+]$, 351,50 (30) $[MH^{++}]$; HPLC: t_R = 2,49 min (OpenLynx, polar_5min); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) \square 2,41 - 2,54 (m, 2 H) 2,78 - 3,05 (m, 1 H) 3,12 - 3,32 (m, 1 H) 4,08 - 4,75 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 4,80 Hz, 1 H)

1-{4-[3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]piperazin-1-il}etanona

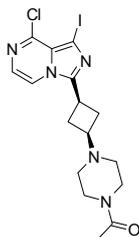


5

[0200] 1-Se disolvió 1-{4-[3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]piperazin-1-il}etanona (13,2 g, 0,029 mol) en alcohol isopropílico (100 ml) en un reactor a presión Parr. El recipiente fue enfriado a -78 °C y saturado con gas amonio y sellado. La reacción se calentó a 110 °C durante 19 horas, punto en el cual la reacción se enfrió y el disolvente se concentró *al vacío*. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice con 5-10% MeOH (7 M NH_3): CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanquecino; MS (ES+): m/z 440,89 (100) $[MH^+]$, 441,89 (20) $[MH^{++}]$; HPLC: t_R = 0,46 min (OpenLynx, polar_5min); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) \square 2,09 (s, 3 H) 2,28 - 2,48 (m, 6 H) 2,54 - 2,71 (m, 2 H) 2,80 - 2,99 (m, 1 H) 3,27 - 3,43 (m, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,56 - 3,70 (m, 2 H) 7,02 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 5,05 Hz, 2 H).

10

1-{4-[3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]piperazin-1-il}etanona

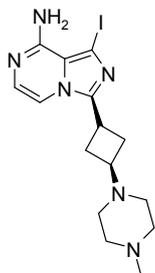


15

[0201] En el interior de un RBF (sistema de filtración riverbank) se disolvieron 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutanona (1,00 g, 0,0029 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,30 g, 0,006 mol) en 1,2-dicloroetano (65,0 ml), añadiéndose posteriormente una solución de 1-acetilpiperazina (0,39 g, 0,003 mol) en 1,2-dicloroetano a la reacción. La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se concentró *al vacío* y, a continuación, se disolvió en CH_2Cl_2 (25,0 ml) y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado (1 x 40 ml). El producto se secó con sulfato sódico y se concentró *al vacío* para dar un sólido amarillo claro; MS (ES+): m/z 459,84 (100) $[MH^+]$, 461,80 (40) $[MH^{++}]$; HPLC: t_R = 1,81 min (OpenLynx, polar_5min); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) \square 2,04 - 2,15 (m, 3 H) 2,26 - 2,50 (m, 6 H) 2,55 - 2,72 (m, 2 H) 2,83 - 2,99 (m, 1 H) 3,29 - 3,52 (m, 3 H) 3,56 - 3,67 (m, 2 H) 7,29 (d, 1 H) 7,58 (d, 1 H).

20

(1-yodo-3-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il-amina)

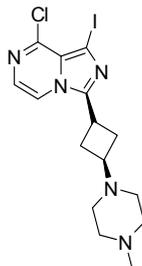


25

[0202] En una bomba Parr se añadió una solución de 2 N amonio en alcohol isopropílico (350 ml) y THF (30 ml, 0,4 mol) a 8-cloro-1-yodo-3-[3-(4-metil-piperazina-1-il)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazina (19,91 g, 0,04612 mol), enfriándose

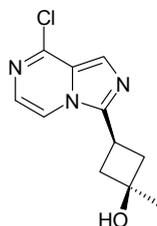
posteriormente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. En la solución se insufló amonio durante 8-10 min. La bomba fue sellada, se sometió a agitación y se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 días. El disolvente fue evaporado entonces *al vacío*, y purificado mediante cromatografía flash en gel de sílice (impregnado en CHCl_3 , secado y cargado con sílice, y eluido con 8% (7N NH_3) MeOH en CHCl_3), lo que produjo el compuesto del título; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,31 (1 H, d, $J = 5,01$), 7,16 (1 H, d, $J = 6,25$), 5,83 (2 H, s), 3,49 (1 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,76 (4 H, m), 2,64 (8 H, m), 2,46 (3 H, s); MS (ES+): m/z 412,89/413,91 (50/10) [MH^+]; HPLC: $t_R = 0,31$ min. (OpenLynx, polar_5min.).

(8-cloro-1-yodo-3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazina)

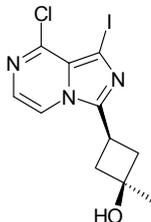


[0203] Se añadió 1-metil piperazina (5,75 ml, 0,0514 mol) disuelta en 1,2-dicloroetano (1096,7 ml, 13,892 mol) a 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (17,00 g, 0,04892 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (21,8 g, 0,0978 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción fue concentrada, disuelta en CH_2Cl_2 , y a continuación, lavada con una solución saturada de NaHCO_3 y suero salino. El producto se secó en sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. Se hizo circular el producto a través de un tapón de gel de sílice (impregnado con 100% CHCl_3 y eluido 8% (7 N NH_3) MeOH en CHCl_3) para producir el compuesto del título; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,63 (1 H, d), 7,30 (1 H, d), 3,42 (1 H, m), 2,94 (1 H, m), 2,65 (4 H, m), 2,44 (8 H, m), 2,32 (3 H, s); MS (ES+): m/z 431,85/433,87 (100/45) [MH^+]; HPLC: $t_R = 1,82$ min. (OpenLynx, polar_5min.).

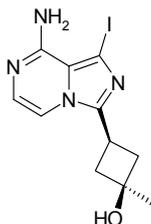
3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol



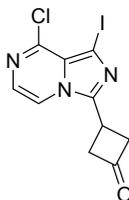
[0204] Se trató lentamente 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (1,95 g, 8,80 mmol) en THF anhidro (77,78 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en atmósfera de nitrógeno, con una solución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio en THF (5,9 ml). La solución se agitó durante 3 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y, a continuación, atenuada con 40 ml de NH_4Cl acuoso semisaturado (dilución de NH_4Cl en proporción 1:1 con agua) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dejándose calentar posteriormente hasta la temperatura ambiente. Acto seguido se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 40 ml) y los extractos combinados se lavaron con suero salino (30 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 1:1 EtOAc/DCM hasta 4% MeOH en (1:1) EtOAc/DCM para crear el producto deseado. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,74 - 2,60 (m, 4 H), 3,75 - 3,39 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 5,04$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 5,00$ Hz, 1 H) y 7,86 (s, 1 H). MS (ES+): m/z 238,15 y 240,17 [MH^+].

3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol

5 [0205] Se disolvieron 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (2,20 g, 9,26 mmol) y NIS (2,71 g, 12,0 mmol) en DMF (36,6 ml, 0,472 mol), agitándose la mezcla a 60 °C durante 4 horas. A continuación la mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se reconstituyó en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y los lavados se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron en sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 1:1 EtOAc:hexanos para crear el producto deseado. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,72 - 2,59 (m, 4 H), 3,37 - 3,29 (m, 1 H), 7,32 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) y 7,60 (d, J = 4,96 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 363,95 y 365,91 [MH⁺].

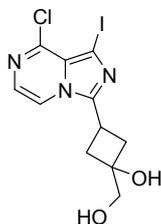
10 **3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol**

15 [0206] En un reactor a presión Parr se añadió una solución de 2 M amonio en isopropanol (80 ml) y THF (5 ml) a 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (2,77 g, 7,62 mol). La mezcla fue enfriada a -78 °C, insuflándose a continuación gas amonio en la solución durante 4-6 min. El reactor fue sellado y, acto seguido, calentado a 110 °C durante 15 horas. El disolvente fue retirado al vacío, purificándose el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 7% MeOH en DCM para crear el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 1,44 (s, 3 H), 2,32 - 2,51 (m, 4 H), 3,33 - 3,52 (m, 1 H), 6,61 (br.s., 2 H), 7,03 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) y 7,62 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona

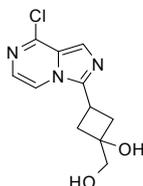
20 [0207] Se cargó una solución de 3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol (4,08 g, 0,011 mol) en THF (120 ml) y agua (40 ml) con periodato de sodio (2,8 g, 0,013 mol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se diluyó la mezcla reactiva con acetato de etilo y, a continuación, se lavó con suero salino. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título en forma de sólido amarillo; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,56 (1 H, d, J = 4,94), 7,32 (1 H, d, J = 4,98), 3,64 (5 H, m); MS (ES⁺): m/z 347,82 y 349,85 [MH⁺]; HPLC: t_R = 2,89 min. (OpenLynx, polar_5 min.).

3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol



5 [0208] Bajo atmósfera inerte se disolvieron *N*-yodosuccinimida (3,6 g, 0,016 mol) y 3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol (3,16 g, 0,012 mol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), calentándose posteriormente la solución a 60 °C durante 3,0 h. Acto seguido, la mezcla reactiva se concentró *al vacío* hasta obtener un aceite oscuro, se purificó mediante HPFC Jones 20 g en columna de gel de sílice, eluyéndose con 5% MeOH: CH₂Cl₂ para obtener un sólido esponjoso de color pardo claro que se trituró con dietil éter y hexanos para producir el compuesto del título; MS (ES+): *m/z* 379,85 y 381,80 [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 2,30 min (OpenLynx, polar_5min).

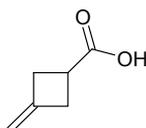
3-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-hidroximetilciclobutanol



10 [0209] Para una solución de THF se añadieron (170 ml) de 8-cloro-3-(3-metilenociclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina (3,1 g, 14 mmol), agua (18 ml), 50% *N*-metilmorfolina-*N*-óxido en agua (3,2 ml) y osmato potásico deshidratado (200 mg, 0,70 mmol), sometiéndose la reacción a agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió sulfito sódico (8,0 g, 70,0 mmol) a la mezcla reactiva, dejándola agitándose durante 30 min, momento en el cual, la reacción se concentró *al vacío*. El producto en bruto se extrajo a partir de la fracción acuosa con EtOAc. Las fracciones orgánicas se lavaron con suero salino y los lavados acuosos, una vez combinados, volvieron a extraerse con EtOAc (5 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir los compuestos del título en forma de sólido viscoso y blanquecino; MS (ES+): *m/z* 254,17 (100) [MH⁺], 256,19 (50) [MH⁺⁺⁺]; HPLC: *t_R* = 1,95 min (OpenLynx, polar_5min).

15

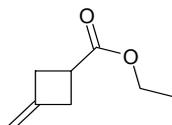
Ácido 3-metileno-ciclobutanocarboxílico



20 [0210] A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (100,0 g, 1,042 mol) en etanol (1,00 l) y agua (1,00 l) se añadió hidróxido de potasio (230,0 g, 4,2 mol). La mezcla resultante se calentó con recirculación durante 7 horas y, a continuación, se retiró el EtOH *al vacío*, enfriándose posteriormente la solución a 0 °C y acidificándose con (300,0 ml) de HCl concentrado a pH = 1. La mezcla fue extraída con dietil-éter (4 x 1 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico, y se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 2,64–3,44 (m, 5 H), 4,60–4,98 (m, 2 H) y 10,64 (br. s., 1 H).

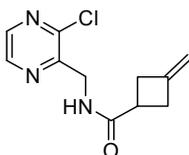
25

Etil 3-metilenociclobutanocarboxilato



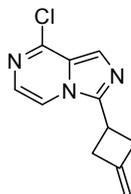
[0211] Se añadió yodoetano (7,5 ml, 93,0 mol) a temperatura ambiente a una mezcla ácido de 3-metilenociclobutanocarboxílico (10,0 g, 80,0 mmol) y carbonato de cesio (56,0 g, 170,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (500,00 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se sometió a agitación durante 16 horas, separándose a continuación entre éter dietilo (1 l) y suero salino (1 l). La capa acuosa fue extraída con éter dietilo (3 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 1,26 (t, 3 H), 2,71–3,27 (m, 5 H), 4,15 (q, J = 7,07 Hz, 2 H) y 4,53 y -4,96 (m, 2 H).

***N*-[(3-cloropirazin[2-il]metil]-3-metilenociclobutanocarboxamida**



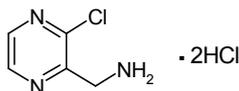
[0212] Se disolvió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (8,24 g, 50,81 mmol) y ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (5,70 g, 50,81 mmol) THF anhidro (100 ml) y se dejó agitándose a 60 °C durante 4 horas. Una solución de bis-clorhidrato de *C*-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (10,0 g, 46,19 mol) y diisopropiletilamina (DIPEA) (32,30 ml, 184,76 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 ml) fue añadida a la mezcla, dejándose la reacción bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en EtOAc y la solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso), agua H₂O y solución salina. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico, y se concentraron y filtraron *al vacío* para crear el producto crudo, que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 50-70% de EtOAc/hexano para crear el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 2,92–2,94 (2 H, m), 3,05–3,14 (2 H, m), 4,60 (2 H, d, J = 4,24 Hz), 4,80–4,84 (2 H, m), 6,75 (1 H, brs), 8,33 (1 H, d, J = 4,22 Hz) y 8,45 (1 H, d, J = 2,54 Hz). MS (ES⁺): m/z 238 y 240 [MH⁺].

8-cloro-3-(3-metilenociclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina



[0213] Se trató *N*-[(3-cloropirazin[2-il]metil]-3-metilenociclobutanocarboxamida (52,1 g, 219,2 mmol) en MeCN anhidro (1,0 l) con DMF (1,0 ml) y POCl₃ (100 ml, 1,09 mol) y la mezcla se sometió a agitación a 55 °C durante 30 min. en una corriente suave de N₂. A continuación, el producto de la reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se reconstituyó en CH₂Cl₂ y se trató con 2.0 M NH₃ frío en IPA. Esta mezcla se concentró *al vacío*, se añadió agua para disolver las sales y, posteriormente, se extrajeron con CH₂Cl₂ (4x60 ml). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con NaHCO₃ (1x70 ml) saturado, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 2:1 hexano-EtOAc para crear el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 3,24–3,30 (4 H, m), 3,78–3,85 (1 H, m), 4,89–4,94 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 4,99 Hz), 7,53 (1 H, d, J = 5,09 Hz) y 7,82 (1 H, s). MS (ES⁺): m/z 220,28 y 222,30 [MH⁺].

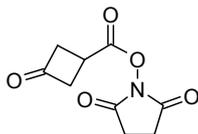
Bis-clorhidrato de *C*-(3-cloropirazin-2-il)metilamina



[0214] Se cargó una solución de 2-(3-cloropirazin-2-il-metil)-isoindol-1,3-diona (10 g, 36,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 ml) con hidrazina (2,87 ml, 2,93 g, 91,3 mmol, 2,5 eq.) a temperatura ambiente, en atmósfera de N₂. Después de 2,5 horas, se añadió MeOH (300 ml) y la reacción se calentó hasta obtener una solución homogénea. La mezcla reactiva se sometió a agitación durante 19 horas. El botón blanco formado (subproducto de la 2,3-dihidroftalazina-1,4-diona), se filtró y se lavó varias veces con éter. El filtrado claro se concentró *al vacío*, disolviéndose el concentrado en EtOAc, para volver a

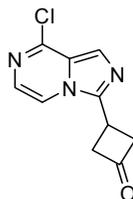
filtrarlo a continuación para eliminar el botón blanco. Todo el disolvente fue eliminado, dando un aceite amarillo, que fue disuelto en EtOAc y éter y cargado con HCl (g). El compuesto del título, un sólido amarillo claro, precipitó instantáneamente. El compuesto del título se secó en un horno a 40 °C durante 72 horas, produciendo el compuesto del título, en forma de sólido de color amarillo; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4,55 (2 H, s), 8,27 (1 H, d, $J = 2,52$ Hz), 8,54 (1 H, d, $J = 2,56$ Hz); MS (ES+): m/z 143,96/145,96 (100/60) [MH^+]; HPLC: $t_R = 0,41$ min (OpenLynx, polar_7min).

1-[[3-oxociclobutil]carbonil]oxi]pirrolidin-2,5-diona



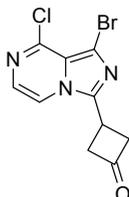
[0215] En un reactor 5 l equipado con flujo de nitrógeno y un agitador superior se añadió *N*-hidroxisuccinimida (250,0 g, 2,172 mol) y ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico (248 g, 2,17 mol). Se añadió acetato de etilo (3,4 l) y se enfrió la reacción a 16 °C. Se añadió lentamente una solución de 25% DCC en EtOAc (2,17 mol) con un embudo de carga a la mezcla reactiva durante 7 minutos para, a continuación, calentarla a 45 °C. Transcurridas 2 horas, se filtró la mezcla y el filtrado se lavó una vez con EtOAc (1 l x 1) y se evaporó hasta desecarla *al vacío* para crear el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,83 (bs, 4 H), 3,30–3,39 (m, 2 H), 3,52–3,60 (m, 2 H) y 3,67 -3,73 (m, 1 H).

3-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclobutanona

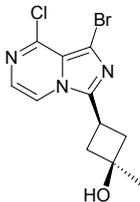


[0216] En un matraz de fondo redondo con 1 cuello (5 l) se añadió ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster (217,2 g, 0,937 mol), sal de clorhidrato de *C*-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (153,3 g, 0,852 mol) y THF (760 ml). A continuación se añadió una solución de 10% NaHCO_3 (1,07 kg) y, transcurridos 20 min, se dejó que se separaran las capas, eliminándose la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (1x700 ml, 1x300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con suero salino (350 ml), se secaron con MgSO_4 , y se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título. Este sólido fue resuspendido en acetato de etilo (915 ml) y DMF (132 ml), y la solución correspondiente se puso bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 10,5 °C. A continuación se añadió oxicloruro de fósforo (159 ml, 1,70 mol) durante 15 minutos y se agitó la reacción durante 45 min. A continuación, la solución reactiva se vertió lentamente en una solución acuosa de Na_2CO_3 al 22% a 10 °C. Se añadió agua (1 l) y se dejó que se separaran las capas. Posteriormente se eliminó la capa orgánica y volvió a extraerse la capa acuosa con EtOAc (1x1 l, 1x0,5 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* hasta que quedó en torno a 0,5 l de disolvente. Se añadió heptano y la suspensión se concentró *al vacío* hasta que se eliminó la mayor parte del EtOAc. La suspensión resultante se filtró para crear el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,59–3,68 (m, 2 H), 3,72–3,79 (m, 2 H), 3,86–3,94 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 7,60 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz) y 7,85 (s, 1 H).

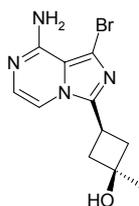
3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclobutanona



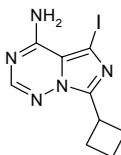
[0217] Se disolvió 3-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclobutanona (47,7 g, 215 mmol) en DMF (200 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -4 °C. Se disolvió *N*-bromosuccinimida (40,3 g, 226 mmol) en DMF (140 ml) y dicha solución se añadió lentamente a la mezcla reactiva. Después de 5 minutos (400 ml) se añadió agua y el sólido resultante se aisló mediante filtración, lavándose a continuación con agua para dar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,45–3,53 (m, 2 H), 3,58–3,67 (m, 2 H), 4,08–4,16 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz) y 8,30 (d, 1 H, $J = 4,8$ Hz).

3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol

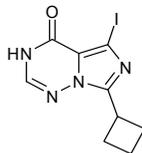
[0218] Se trató 3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutanona (51,988 g, 0,17 mol) en THF anhidro (550 g, 620 ml) en atmósfera de nitrógeno, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, con una solución 3,0 M de cloruro de metilmagnesio en THF (130 ml, 0,38 mol) durante 30 min. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, retirándose a continuación el baño de refrigeración, atenuándose la mezcla con 14% NH_4Cl (132 g). Se añadió EtOAc a la fase acuosa y se ajustó el pH a ~ 5 con 20% HCl, y se separaron las capas. Las fases orgánicas combinadas se concentraron *al vacío* hasta formar una suspensión, añadiéndose posteriormente 0,5 l de tolueno, concentrándose la mezcla *al vacío* hasta eliminar el EtOAc. La suspensión se calentó con recirculación hasta homogeneizarla, dejándola enfriar posteriormente para crear el producto deseado, que acto seguido fue aislado mediante filtración y desecado *al vacío*. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1,37 (s, 3 H), 2,35–2,49 (m, 4 H), 3,52 (dddd, 1 H, $J = 9,6, 9,6, 9,6, 9,6$ Hz), 5,18 (bs, 1 H), 7,37 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz) y 8,26 (d, 1 H, $J = 5,2$ Hz).

3-(8-amino-1-bromoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol

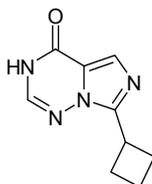
[0219] Se añadió una solución de 35% amonio (132 ml, 2,9 moles) a una suspensión de 3-(1-bromo-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-1-metilciclobutanol (22,0 g, 0,06463 mol) en 2-butanol (81 ml). La mezcla se calentó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un recipiente a presión durante 15 horas y se concentró a continuación hasta unos 130 ml, se enfrió a temperatura ambiente, recogiendo el sólido mediante filtración. Este material se lavó con agua (3 x 22 ml) y se secó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ *al vacío* para crear el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7,5 (d, 1 H), 7 (d, 1 H), 6,6 (bs, 2 H), 5,1 (s, 1 H), 3,4 (pentet, 1 H), 2,3-2,4 (m, 4 H) y 1,4 (s, 3 H).

7-ciclobutil-5-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina

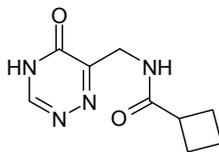
[0220] A una solución de 1,2,4-triazol (1,28 g, 18,59 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadió oxiclورو de fósforo (POCl_3) (0,578 ml, 6,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Esta mezcla se cargó gota a gota (3,5 min) con una solución de 7-ciclobutil-5-yodo-3H imidazo[5,1f][1,2,4]triazin-4-ona (0,653 mg, 2,07 mmol) en piridina anhidra (14 ml) y se agitó durante 1,5 horas. Esta mezcla reactiva se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, atenuándose con 2 M NH_3 isopropanol (IPA) hasta alcalinizarla, dejándose a continuación hasta que alcanzara la temperatura ambiente, y se agitó durante otras 2 horas. La mezcla reactiva fue filtrada a través de un filtro de Buchner poroso y se lavó con DCM. El disolvente fue concentrado *al vacío* y purificado mediante cromatografía en gel de sílice [eluyéndose con 30% EtOAc en DCM] produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,93–2,04 (m, 1 H), 2,05–2,18 (m, 1 H), 2,35–2,45 (m, 2 H), 2,49-2,62 (m, 2 H), 4,00-4,12 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H); MS (ES+): m/z 316,08 (100 $[\text{MH}^+]$), HPLC: $t_R = 2,59$ min (MicromassZQ, polar_5 min).

7-ciclohexil-5-yodo-3-H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

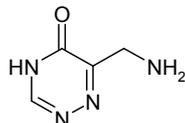
[0221] Se sometió una solución de 7-ciclobutil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (789 mg, 4,15 mmol) y *N*-yodosuccinimida (NIS, 933 mg, 4,15 mol) en DMF anhidro (40 ml) a agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 4 eq. más de NIS y la reacción se calentó a 55 °C durante 6 horas. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y se repartió entre DCM y H₂O, separándose posteriormente. La capa acuosa se lavó con DCM (3X) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 1 M tiosulfato sódico (Na₂S₂O₃) (1X), suero salino (1X), se secaron en sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido se trituró con 20% EtOAc en DCM y se filtró a través de un filtro Buchner poroso dando lugar al compuesto del título en forma de sólido blanquecino; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,84–1,96 (m, 1 H), 1,98–2,13 (m, 1 H), 2,25–2,43 (m, 4 H), 3,84–3,96 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H); MS (ES+): *m/z* 317,02 (100) [MH⁺], HPLC: *t*_R = 2,62 min (MicromassZQ, polar_5 min).

7-ciclobutil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona

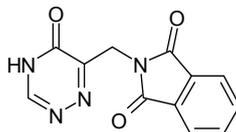
[0222] Una solución en bruto de ácido ciclobutanocarboxílico (5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)amida (1,33 g, 6,39 mmol) en oxiclورو fosfórico (POCl₃) (10 ml) se calentó a 55 °C. La reacción se calentó durante 2 horas y, a continuación, se concentró *al vacío*, y el aceite en bruto se enfrió a 0 °C en un baño de hielo con 2 M NH₃ en isopropanol (IPA) hasta que se volvió ligeramente alcalino. Esta mezcla reactiva en bruto se concentró *al vacío* y se repartió entre DCM y H₂O, separándose posteriormente. La capa acuosa se extrajo con DCM (3X) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material en crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [eluyéndose con 5% MeOH en DCM], dando lugar al compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,86–1,96 (m, 1 H), 2,00–2,13 (m, 1 H); 2,26–2,46 (m, 4 H); 3,87–4,00 (m, 1 H); 7,71 (s, 1 H); 7,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H); 11,7 (brs, 1 H); MS (ES+): *m/z* 191,27 (100) [MH⁺], HPLC: *t*_R = 2,06 min (MicromassZQ, polar_5 min).

Ácido ciclobutanocarboxílico (5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)amida

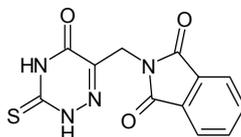
[0223] Una solución de 6-aminometil-4H-[1,2,4]triazin-5-ona (500 mg, 3,96 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (0,829 ml, 4,76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) anhidra (20 ml) y piridina anhidra (2 ml) se cargó gota a gota con cloruro de ciclobutanocarbonilo (0,451 ml, 3,96 mmol) a 0 °C, calentándose entonces a temperatura ambiente y agitándose durante 1,5 horas más. La mezcla reactiva fue atenuada con H₂O (2 ml) y concentrada *al vacío*, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [eluyéndose con 5% MeOH en DCM (200 ml) □ 10% MeOH en DCM (800 ml)], produciendo el compuesto del título; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,7–1,82 (m, 1 H), 1,70–1,92 (m, 1 H), 1,97–2,07 (m, 2 H); 2,07–2,19 (m, 2 H); 3,55–3,67 (m, 1 H); 4,19 (d, 2 H); 7,97 (brt, *J* = 5,6 Hz, 1 H); 8,67 (s, 1 H); MS (ES+): *m/z* 209,25 (100) [MH⁺], HPLC: *t*_R = 1,56 min (MicromassZQ, polar_5 min).

6-aminometil-1-4H]-1,2,4]triazin-5-ona

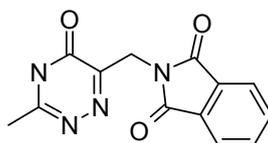
[0224] Se cargó una suspensión de 2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)-isoindol-1,3-diona (4 g, 15,6 mmol) en DCM/EtOH (1:1) (150 ml) con hidrazina anhidra (1,23 ml, 39,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y el sólido blanquecino se trituroó con CHCl₃ caliente y se filtró a través de un filtro poroso. El sólido se trituroó con metanol calentado hasta la ebullición (MeOH) y se filtró a través de un filtro poroso dando lugar a un sólido blanquecino. Este material se trituroó por segunda vez igual que la anterior y se secó durante la noche dando lugar al compuesto del título en forma de sólido blanco, que fue llevado al siguiente paso sin purificarlo; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3,88(s,2 H), 8,31 (2, 1 H); MS (ES+): *m/z* 127,07 (100) [MH⁺], HPLC: *t_R* = 0,34 min (MicromassZQ, polar_5min).

2-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)isoindol-1,3-diona

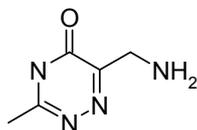
[0225] Se cargó una suspensión de 2-(5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)-isoindol-1,3-diona (1,0 g, 3,47 mmol) en EtOH (40 ml) con un exceso de níquel Raney (3 espátulas) y se calentó con recirculación durante 2 horas. La mezcla reactiva se filtró a través de un pequeño cojín de celite y se lavó con una mezcla en caliente de EtOH/THF (1:1) (100 ml), concentrándose el filtrado *al vacío* para dar lugar al compuesto del título en formas de sólido blanquecino; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 4,75 (s, 2 H), 7,84-7,98 (m, 4 H), 8,66 (s, 1 H); MS (ES+): *m/z* 257,22 (100) [MH⁺].

2-(5-oxo-3-tioxo-2,3,4,5-tetrahidro-[1,2,4]triazin-6-il-metil)indan-1,3-diona

[0226] Se cargó una suspensión de éster etilo del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-oxo-propiónico (20 g, 76,6 mmol) en EtOH anhidro (300 ml) con tiosemicarbazida (6,98 g, 76,6 mmol) en una porción y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla reactiva se cargó con N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (26,7 ml, 76,56 mmol) y se calentó con 40 °C durante 6 horas, agitándose a continuación a temperatura ambiente durante otras 10 h. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y el sólido se trituroó con EtOH/EtOAc caliente, se filtró, y se lavó con EtOAc. El sólido se secó durante la noche en una estufa *al vacío* (40 °C) dando lugar al compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 4,68 (s,2 H), 7,85-7,95 (m, 4 H); MS (ES+): *m/z* 289,2 (100) [MH⁺].

2-[(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4triazin-6-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

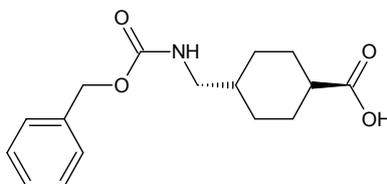
[0227] Una solución de etil 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-oxopropanoato [J.Org.Chem., (1985), 50 (1), 91] (4,29 g, 16,4 mmol), clorhidrato de acetamidrazona (1,80 g, 16,4 mmol) en EtOH anhidro (85,8 ml) se calentó a 80 °C durante 3 horas, enfriándose a continuación a temperatura ambiente y agitándose durante otras 16 horas. La mezcla reactiva fue filtrada a través de un filtro poroso dando lugar a 3,28 g (producción del 73%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ppm 2,28 (s, 3 H), 4,73 (s, 2 H) and 7,74 - 8,12 (m, 4 H); MS (ES+): *m/z* 271,08 [MH⁺].

6-(aminometil)-3-metil-1,2,4-triazin-(5H)-ona

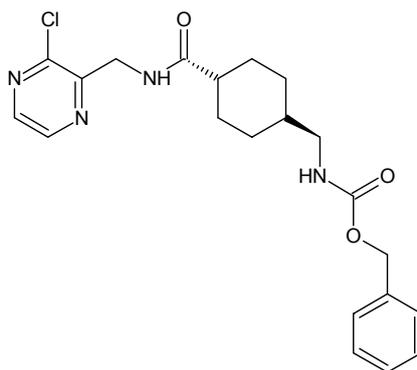
5 [0228] Se cargó una solución de 2-[(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,00 g, 7,40 mmol) en DCM (10,0 ml) y EtOH (10,0 ml) con hidrazina (0,58 ml, 18,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, calentándose a continuación a 45 °C durante otras 16 horas. La reacción se cargó con 0,5 equivalentes más de hidrazina (0,116 ml, 3,70 mmol) y se calentó a 45 °C durante 4 horas. La mezcla reactiva se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, siendo filtrada a continuación a través de un filtro poroso, lavándose la pasta con 2 porciones 1:1 de EtOH/DCM (75 ml) y concentrándose el filtrado, lo que dio lugar a 622 mg de un sólido amarillo pálido que fue llevado al siguiente paso sin purificar. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 2,21 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H); MS (ES⁺): m/z 141,06 [MH⁺].

Ácido trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico

[0229]



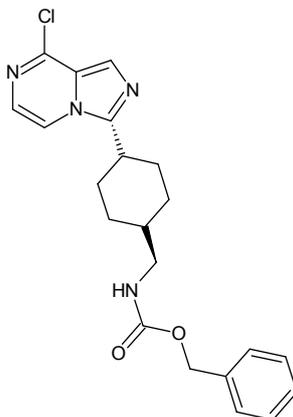
15 [0230] Una solución acuosa de ácido *trans*-4-(aminometil)ciclohexanocarboxílico (10,00 g, 0,06361 mol) en NaOH al 10% (5,60 g en 55 ml) se enfrió a 0 °C, tratándose durante 15 min y bajo agitación enérgica, con bencil cloroformiato (11 ml, 0,076 mol). Transcurrida una hora, se acidificó la solución (1 M HCl(aq)), y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y hexano, secándose a continuación durante la noche en estufa *al vacío* para producir 17,23 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93-0,99 (m, 2 H), 1,38-1,46 (m, 2 H), 1,82-1,85 (m, 2 H), 2,03-2,06 (m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 3,06 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,83 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 7,31-7,36 (m, 5 H). MS (ES⁺): m/z 292 [MH⁺].

Bencil [(trans-4-((3-cloropirazin-2-il)metil)carbamoil)ciclohexil)metil]carbamato

25 [0231] A una solución salina de clorhidrato de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (0,100 g, 0,533 mmol) en DCM (1,35 ml) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (0,16 g, 0,83 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,83 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,075 g, 0,56 mmol) y ácido *trans*-4-(((benciloxi)carbonil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico (0,21 g, 0,70 mmol). La reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se diluyó con DCM, y se lavó con NaHCO₃ saturado (acuoso) y suero salino, después se secó en Na₂SO₄ y se retiró el disolvente *al vacío*. El residuo así aislado se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano (1:1) para producir 0,173 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,00-1,03 (m, 2 H), 1,45-1,51 (m, 2 H), 1,83-1,89 (m, 2 H), 1,99-2,03 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 3,05-3,12 (m, 3 H), 4,68

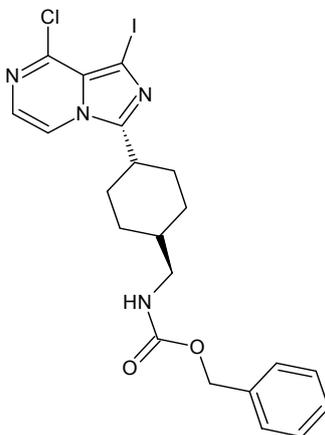
(d, J = 4,4 Hz, 2 H), 4,79 (br, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 6,79 (br, 1 H), 7,31-7,37 (m, 5 H), 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). MS (ES+): m/z 417,14 [MH+].

Bencil {[trans-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato



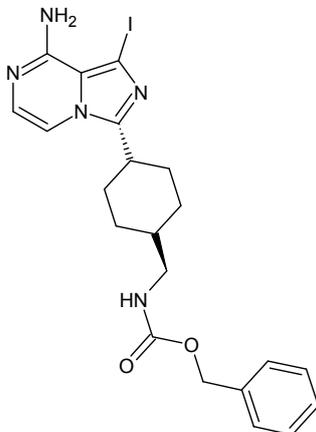
5 [0232] A una suspensión de bencil [(trans-4-[(3-cloropirazin-2-il)metil]carbamoil)ciclohexil]metil]carbamato (0,100 g, 0,220 mmol) en EtOAc (0,9 ml) y DMF (0,068 ml) a 0 °C se añadió lentamente POCl₃ (0,082 ml, 0,88 mmol). Tras agitación a temperatura ambiente durante una hora, se enfrió la mezcla a 0 °C, añadiéndose a continuación NaHCO₃ sólido. Tras un periodo adicional de 10 min a 0 °C y de 20 min a temperatura ambiente, volvió a enfriarse la mezcla a 0 °C y se añadió agua (20 ml). La mezcla reactiva se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos se lavaron con agua (2 x 30 ml) y suero salino (30 ml), secándose a continuación en Na₂SO₄ y concentrándose *al vacío* para producir 0,096 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15-1,19 (m, 2 H), 1,76-1,87 (m, 3 H), 1,93-2,00 (m, 2 H), 2,04-2,08 (m, 2 H), 3,07 (m, 1 H), 3,15 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,84 (br, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 7,31-7,40 (m, 6 H), 7,61 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H). MS (ES+): m/z 399,26 [MH+].

Bencil {[trans-4-(8-cloro-1-iodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato

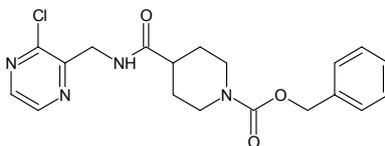


15 [0233] A una solución de bencil[(trans-4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil]carbamato (1,49 g, 0,00374 mol) en DMF (0,6 ml) se añadió NIS (1,0 g, 0,0045 mol). La reacción se sometió a agitación a 55 °C durante la noche y, a continuación, se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (2 x 40 ml) y suero salino (20 ml), después se secó en Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. La mezcla en bruto así aislada se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano → hexano-EtOAc (1:1) para producir 1,7 g del compuesto del título.

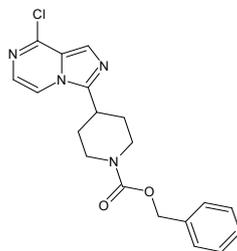
20 MS (ES+): m/z 525,01 [MH+].

Bencil {[trans-4-(8-amino-1-iodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato

[0234] Una solución de bencil[trans-4-(8-cloro-1-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato (1,70 g, 0,00324 mol) en IPA (30 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con una corriente de gas amonio durante 3 min y, a continuación, se calentó a 110 °C en un recipiente Parr durante la noche. La solución reactiva se concentró *al vacío* y el residuo se lavó con agua para producir 1,37 g del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08-1,17 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,71-1,81 (m, 2 H), 1,91-1,94 (m, 2 H), 2,00-2,04 (m, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 3,13 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,86 (br, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 5,76 (br, 2 H), 7,00 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,31-7,37 (m, 5 H). MS (ES⁺): m/z 5.7.36 [MH⁺].

Bencil 4-[(3-cloropirazin-2-il)metil]carbamoil}piperidin-1-carboxilato

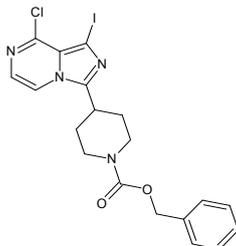
[0235] Una solución de bis-clorhidrato de C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (2,00 g, 0,0107 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 g, 0,017 mol) en DCM (27,0 ml) se trató con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (3,2 g, 0,017 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 0,011 mmol) y ácido 1-((benciloxi)carbonil)-4-piperidin carboxílico (3,8 g, 0,014 mmol). La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml) y suero salino (20 ml), después se secó en Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El material en bruto así obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano 1:1 para producir 3,38 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,91-1,94 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,89-2,92 (m, 2 H), 4,24-4,26 (m, 2 H), 4,70 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 6,85 (br, 1 H), 7,30-7,37 (m, 5 H), 8,34 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 389,17 [MH⁺].

Bencil 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato

[0236] A una suspensión de bencil 4-[(3-cloropirazin-2-il)metil]carbamoil}piperidin-1-carboxilato (0,100 g, 0,220 mmol) en EtOAc (0,9 ml) y DMF (0,068 ml) a 0 °C se añadió lentamente POCl₃ (0,082 ml, 0,88 mmol). Tras agitación a temperatura ambiente durante una hora, se enfrió la mezcla a 0 °C, tratándose a continuación NaHCO₃ sólido. La mezcla se sometió a agitación durante 20 min a temperatura ambiente, diluida con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 30 ml) y suero salino (30 ml), secándose a continuación en Na₂SO₄, y concentrándose

al vacío para producir 2,07 g del producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,98-2,04 (m, 4 H), 3,03-3,20 (m, 3 H), 4,30-4,33 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 7,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,35-7,38 (m, 5 H), 7,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H). MS (ES⁺): m/z 371,22 [MH⁺].

Bencil 4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato

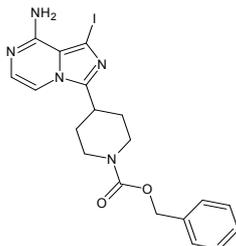


5

[0237] A una solución de bencil 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato (1,31 g, 0,00354 mol) en DMF (0,6 ml) se añadió NIS (1,6 g, 0,0071 mol). La mezcla reactiva se sometió a agitación a 55 °C durante 20 h y, a continuación, se diluyó la mezcla con EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (2 x 40 ml) y suero salino (20 ml), después se secó en Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. La mezcla reactiva en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano → hexano:EtOAc (1:1) para producir 1,63 g del producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,95-2,04 (m, 4 H), 3,02-3,15 (m, 3 H), 4,29-4,32 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 7,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,34-7,37 (m, 5 H), 7,66 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 497,03 [MH⁺].

10

Bencil 4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato

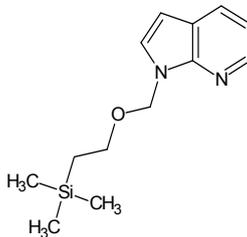


15

[0238] Una mezcla de bencil 4-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato (0,500 g, 0,00101 mol) en IPA (20 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con una corriente de gas amonio durante 3 min. La solución resultante se calentó a 110 °C en un recipiente Parr antes de concentrarla *al vacío*, resuspendiera en DCM y filtrarla a través de una cama de Celite. El filtrado se concentró *al vacío* para producir 0,504 g del producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,88-2,02 (m, 2 H), 2,99-3,10 (m, 3 H), 4,24-4,41 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,03 (br, 2 H), 7,03 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,31-7,40 (m, 5 H). MS (ES⁺): m/z 479,33 [MH⁺].

20

1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

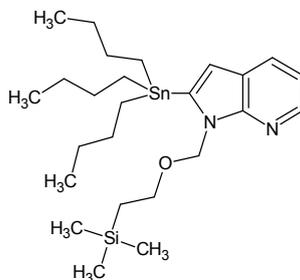


[0239] A una suspensión de hidruro de sodio (934 mg, 0,0358 mol) en DMF (57 ml) se añadió gota a gota en N_2 , una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3,00 g, 0,0254 mol) en DMF (20 ml). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 45 min, enfriándose a continuación a 0 °C para, posteriormente, tratarse con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (6,32 ml, 0,0357 mol). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 12 horas, vertiéndose a continuación en agua (10 ml), agitándose durante 30 min y extrayéndose con Et₂O (4 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con suero salino (20 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para dar el

25

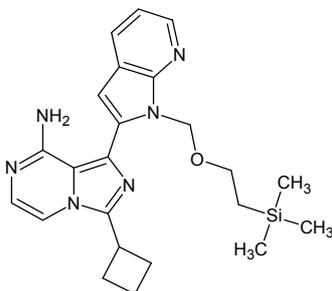
producto bruto que fue sometido a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano → 1:9 Et₂O:hexano para producir 6 g del producto deseado.

***N*-(2-trimetilsilil-1-etoximetil)-2-(tributilestanil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina**



5 [0240] A una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (500 mg, 0,0020129 mol) en THF (5 ml) a -10 °C se añadió gota a gota una solución 2,0 M de *n*-BuLi en ciclohexano (1,2 ml). Transcurridos 10 min a -10 °C, se enfrió la mezcla a -20 °C y se añadió cloruro de tributiltina (0,65 ml, 0,0024 mol). La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se vertió en una solución acuosa de cloruro amonio al 5% (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos combinados se secaron en MgSO₄ anhidro y se concentraron *al vacío*. El material así
10 obtenido se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 1:9 EtOAc:hexano para producir 0,7 g del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 0,01 (s, 9 H), 0,10 (s, 2 H), 0,92 - 0,94 (m, 9 H), 1,14 - 1,27 (m, 6 H), 1,37 - 1,46 (m, 6 H), 1,60 - 1,72 (m, 6 H), 3,48 - 3,52 (m, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,16 - 7,19 (m, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1 H) y 8,31 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1 H).

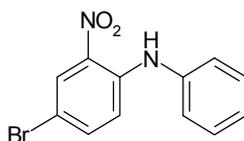
3-ciclobutil-1-[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina



15 [0241] Una mezcla de *N*-(2-trimetilsilil-1-etoximetil)-2-(tributilestanil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (110 mg, 0,20 mmol), 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,3-*a*]pirazin-8-amina (50 mg, 0,1592 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (10 mg, 0,02 mmol) en etanol (2 ml) se sometió a calentamiento bajo reflujo durante 48 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se filtró a través de un cojín de celite y se concentró *al vacío*. El residuo así obtenido se sometió a
20 cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hex:EtOAc para producir 17,2 mg del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 0,22 (s, 9 H), 0,70 (t, 2 H), 1,87 - 2,19 (m, 2 H), 2,49 - 2,64 (m, 4 H), 3,37 (t, 2 H), 3,81 - 3,86 (m, 1 H), 5,51 (bs, 2 H), 6,07 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 7,93 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1 H) y 8,41 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1 H). MS (ES⁺): *m/z*: 435,21 [MH⁺].

4-bromo-2-nitro-*N*-fenilaniлина

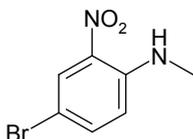
25



[0242] Una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenceno (2270 mg, 10,01 mmol), anilina (3 ml) y DMF (20 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. La mezcla se concentró entonces *al vacío* y el residuo se trituró

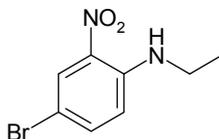
con heptano (30 ml) para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,11 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,25 – 7,29 (m, 3 H), 7,40 – 7,45 (m, 3 H), 8,35 (d, 1 H, J = 2,4 Hz) y 9,45 (brs, 1 H).

4-bromo-*N*-metil-2-nitroanilina



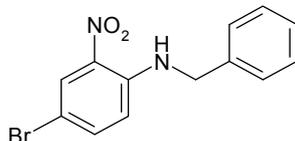
- 5 [0243] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-2-nitro-*N*-fenilalanilina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,02 (d, 3 H, J = 5,2 Hz), 6,76 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,51 – 7,54 (m, 1 H), 8,02 (brs, 1 H) y 8,32 (d, 1 H, J = 2,8 Hz). MS(ES+): m/z 231,05 y 233,08[MH+].

4-bromo-*N*-etil-2-nitroanilina



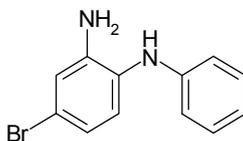
- 10 [0244] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-2-nitro-*N*-fenilalanilina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,37 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 3,31 – 3,37 (m, 2 H), 6,76 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,48 – 7,51 (m, 1 H), 7,95 (brs, 1 H) y 8,31 (d, 1 H, J = 2,4 Hz). MS(ES+): m/z 245,07 y 247,11 [MH+].

***N*-bencil-4-bromo-2-nitroanilina**



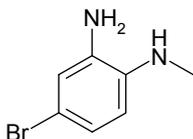
- 15 [0245] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-2-nitro-*N*-fenilalanilina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,54 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 6,72 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,30 – 7,40 (m, 5 H), 7,44 (ddd, 1 H, J = 0,4 y 2,4 y 9,2 Hz), 8,34 (d, 1 H, J = 2,4 Hz) y 8,41 (brs, 1 H). MS(ES+): m/z 245,07 y 247,11[MH+].

4-bromo-*N*¹-fenilbenceno-1,2-diamina



- 20 [0246] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-2-nitro-*N*-fenilalanilina. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 3,80 (brs, 2 H), 5,07 (br, s, 1 H), 6,70 – 6,75 (m, 2 H), 6,82 – 6,86 (m, 2 H), 6,93 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,97 (d, 1 H, J = 8,0 Hz) and 7,17 – 7,24 (m, 2 H). MS(ES+): m/z 263,17 y 265,20 [MH+].

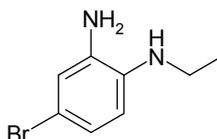
4-bromo-*N*¹-metilbenceno-1,2-diamina



25

[0247] Una suspensión de 4-bromo-*N*-metil-2-nitroanilina (5,328 mg, 22,04 mmol) en EtOH (100 ml) se trató con SnCl₂·2H₂O (25,61 g, 110,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. A continuación, la mezcla reactiva se enfrió a temperatura ambiente y se trató con agua helada (50 ml) y, a continuación, con NaOH acuoso (4 N) hasta lograr un pH > 8. Esta mezcla base se extrajo acto seguido con EtOAc (3 × 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con suero salino (3 × 100 ml), se secaron en MgSO₄ y se concentraron *al vacío* para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 2,68 (s, 3 H), 4,74 (brs, 3 H), 6,27 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 6,61 (dd, 1 H, *J* = 2,0 y 8,4 Hz) y 6,66 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz). MS(ES⁺): *m/z* 201,10 y 203,12[MH⁺].

4-bromo-*N*¹-etilbenceno-1,2-diamina



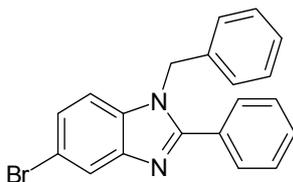
[0248] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-*N*¹-metilbenceno-1-2-diamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 1,19 (t, 3 H, *J* = 6,8 Hz), 3,01 (cuartet, 2 H, *J* = 6,8 Hz), 4,46 (brs, 1 H), 4,81 (brs, 2 H), 6,30 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 6,58 (dd, 1 H, *J* = 2,4 & 8,4 Hz) y 6,66 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz). MS(ES⁺): *m/z* 215,07 y 217,16 [MH⁺].

*N*¹-bencil-4-bromobenceno-1,2-diamina



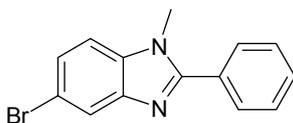
[0249] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para la 4-bromo-*N*¹-metilbenceno-1-2-diamina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 3,39 (brs, 2 H), 3,61 (brs, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 6,51 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz), 6,85 – 6,89 (m, 2 H) y 7,27 – 7,38 (m, 5 H). MS(ES⁺): *m/z* 277,20 y 279,20 [MH⁺].

1-bencil-5-bromo-2-fenil-1*H*-bencimidazol



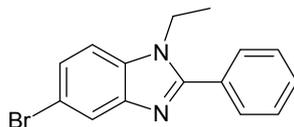
[0250] Se añadió *p*-TsOH·H₂O (311,7 mg, 1,606 mmol) a una solución de DCM (50 ml) de *N*¹-bencil-4-bromobenceno-1,2-diamina (4451 mg, 16,06 mmol) y trimetil ortobenzoato (3096 μl, 17,66 mmol), sometiéndose la mezcla resultante a agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 40 h. La mezcla reactiva fue concentrada entonces *al vacío* para dar un sólido amarillo que fue triturado con 40% MeOH/agua (375 ml), filtrado, lavado dos veces con NaHCO₃ saturado (20 ml) +H₂O (80 ml) y 40% MeOH/H₂O (2 × 50 ml), y desecado para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 5,44 (s, 2 H), 7,05 – 7,08 (m, 3 H), 7,30 – 7,36 (m, 4 H), 7,44 – 7,50 (m, 3 H), 7,66 – 7,68 (m, 2 H) y 7,99 (dd, 1 H, *J* = 0,4 y 1,6 Hz). MS(ES⁺): *m/z* 363,20 y 365,26[MH⁺].

5-bromo-1-metil-2-fenil-1*H*-bencimidazol



[0251] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-bencil-5-bromo-2-fenil-1*H*-bencimidazol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 3,86 (s, 3 H), 7,26 – 7,29 (m, 1 H), 7,42 (dd, 1 H, J = 2,0 y 8,4 Hz), 7,53 – 7,56 (m, 3 H), 7,74 – 7,76 (m, 2 H) y 7,95 (dd, 1 H, J = 0,4 y 1,6 Hz). MS(ES⁺): m/z 287,18 y 289,14 [MH⁺].

5-bromo-1-etil-2-fenil-1*H*-bencimidazol

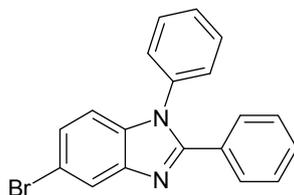


5

[0252] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-bencil-5-bromo-2-fenil-1*H*-bencimidazol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1,46 (t, 3 H, J = 7,2 Hz), 4,27 (quartet, 2 H, J = 7,2 Hz), 7,27 (m, 1 H), 7,30 (dd, 1 H, J = 0,4 y 8,8 Hz), 7,42 (dd, 1 H, J = 1,6 y 8,8 Hz), 7,53 – 7,55 (m, 3 H), 7,70 – 7,72 (m, 2 H) y 7,96 (dd, 1 H, J = 0,4 y 1,6 Hz). MS(ES⁺): m/z 301,18 y 303,11 [MH⁺].

10

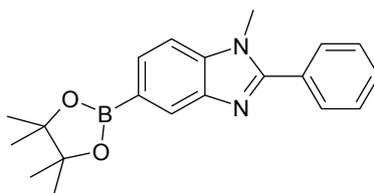
5-bromo-1,2-difenil-1*H*-bencimidazol



[0253] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-bencil-5-bromo-2-fenil-1*H*-bencimidazol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,11 (dd, 1 H, J = 0,4 y 8,4 Hz), 7,27 – 7,39 (m, 6 H), 7,48 – 7,56 (m, 5 H) y 8,01 (dd, 1 H, J = 0,4 y 1,6 Hz). MS(ES⁺): m/z 349,20 y 351,22 [MH⁺].

15

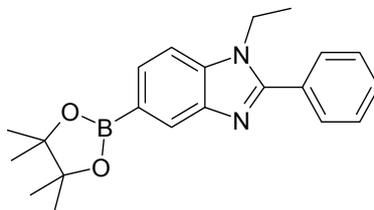
1-metil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1*H*-bencimidazol



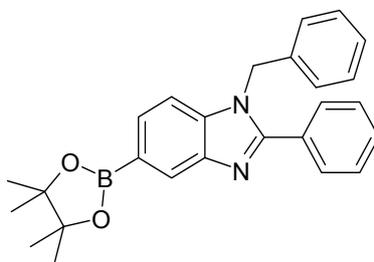
20

[0254] Una mezcla de complejo 5-bromo-1-metil-2-fenil-1*H*-bencimidazol (616 mg, 2,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (52,6 mg, 0,0644 mmol), bis(pinacolato)diboron (667 mg, 2,57 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (36,8 mg, 0,0644 mmol) y AcOK (638 mg, 6,44 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) fue purgada con N_2 durante 5 min y, a continuación, fue calentada a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla fue tratada a continuación con NH_4Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml), lavándose los extractos combinados con suero salino (3 × 20 ml), se secaron en MgSO_4 y se concentraron *al vacío* para crear el producto en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 30% (250 ml) y 40% (250 ml) EtOAc/heptano para dar un sólido blanco que fue triturado con 50% EtOAc/heptano (10 ml) para producir el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1,38 (s, 12 H), 3,86 (s, 3 H), 7,39 (dd, 1 H, J = 1,2 y 8,0 Hz), 7,50 – 7,55 (m, 3 H), 7,76 – 7,79 (m, 3 H) y 8,29 (d, 1 H, J = 0,8 Hz). MS(ES⁺): m/z 335,29 (100) [MH⁺].

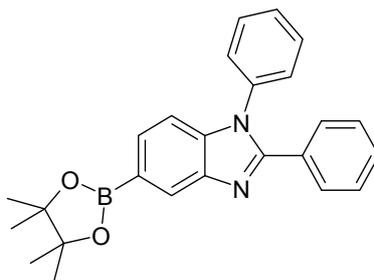
25

1-etil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol

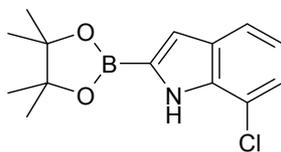
5 [0255] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-metil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1,38 (s, 12 H), 1,45 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz), 4,28 (cuartet, 2 H, $J = 7,2$ Hz), 7,42 (dd, 1 H, $J = 0,8$ y 8,0 Hz), 7,51– 7,54 (m, 3 H), 7,71 – 7,74 (m, 2 H), 7,77 (dd, 1 H, $J = 0,8$ y 8,0 Hz) y 8,31 (s, 1 H). MS(ES⁺): m/z 349,33 [MH⁺].

1-bencil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol

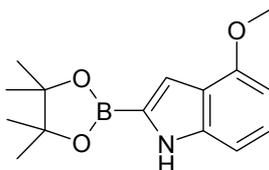
10 [0256] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-metil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1,36 (s, 12 H), 5,45 (s, 2 H), 7,05 – 7,08 (m, 1 H), 7,21 (dd, 1 H, $J = 0,8$ y 8,0 Hz), 7,26 – 7,31 (m, 3 H), 7,44 – 7,48 (m, 3 H), 7,66 – 7,71 (m, 3 H) y 8,36 (m, 1 H). MS(ES⁺): m/z 411,42 [MH⁺].

1,2-dibencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol

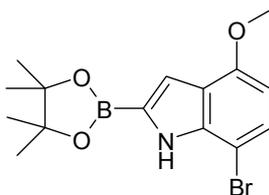
15 [0257] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 1-metil-2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-bencimidazol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 1,38 (s, 12 H), 7,22 (dd, 1 H, $J = 0,8$ y 8,0 Hz), 7,29 – 7,35 (m, 5 H), 7,47 – 7,50 (m, 3 H), 7,55 – 7,57 (m, 2 H) y 7,71 (dd, 1 H, $J = 0,8$ y 8,0 Hz), 8,38 (m, 1 H). MS(ES⁺): m/z 397,43 [MH⁺].

7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

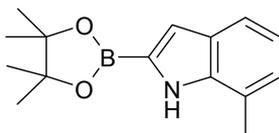
5 [0258] Se evacuó un matraz que contenía $\text{Ir}(\text{Ome})_2(\text{COD})_2$ [*Inorganic Syntheses* (1985), **23**, 126] (850 mg, 0,0013 mol), 4,4'-di-tert-butil-[2,2']bipiridinil (686 mg, 0,00256 mol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (15,2 g, 0,0600 mol) y volvió a llenarse con Ar (3x), a continuación se cargó con DME anhidro (400 ml, 3 mol) y una solución de 7-cloro-1H-indol (0,086 mol) en DME (10 ml). La mezcla resultante se agitó a continuación en Ar durante 16 horas para posteriormente concentrarla y someterla a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 10% EtOAc/heptano para crear el producto deseado en forma de sólido cerúleo representando una producción del 96%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 (s, 12 H), 7,04 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) y 8,72 (br. s., 1 H).

4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

15 [0259] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 4-metoxi-1H-indol.

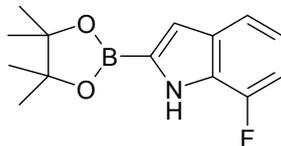
7-bromo-4-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

20 [0260] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-bromo-4-metoxi-1H-indol.

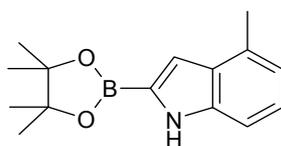
7-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0261] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-metil-1H-indol.

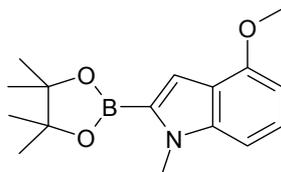
25

7-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0262] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-fluoro-1H-indol.

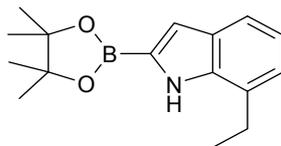
5 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0263] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 4-metil-1H-indol.

4-metoxi-1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

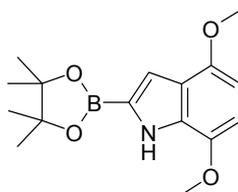
10

[0264] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 4-metoxi-1-metil-1H-indol.

7-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

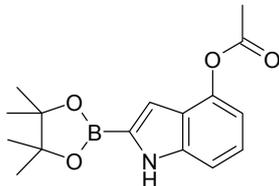
15

[0265] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-etil-1H-indol.

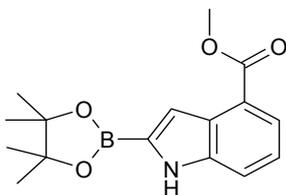
4,7-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

20

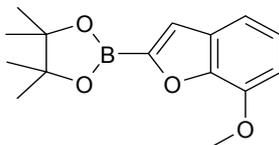
[0266] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 4,7-dimetoxi-1H-indol.

2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-4-il-acetato

[0267] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 1H-indol-4-il acetato.

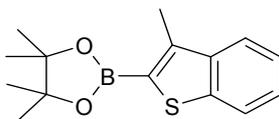
5 Éster metílico del ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol-4-carboxílico

[0268] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando éster metílico del ácido 1H-indol-4-carboxílico.

7-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano

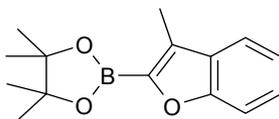
10

[0269] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-metoxi-benzofurano.

4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-metil-benzo[b]tiofeno-2-il)-[1,3,2]dioxaborolano

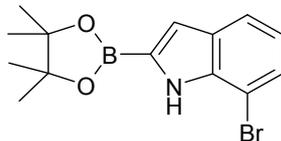
15

[0270] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 3-metil-benzo[b]tiofeno.

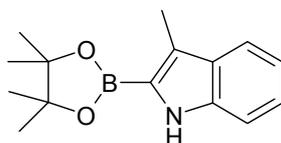
3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano

20

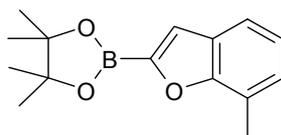
[0271] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 3-metil-benzofurano.

7-bromo-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0272] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-bromo-1H-indol.

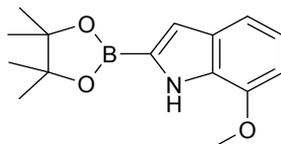
5 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0273] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 3-metil-1H-indol.

7-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofurano

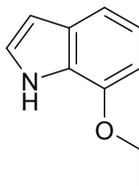
10

[0274] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-metil-benzofurano.

7-metoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

15

[0275] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-metoxi-1H-indol.

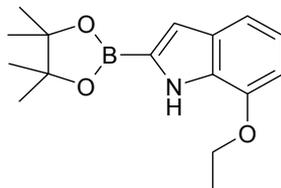
7-etoxy-1H-indol

20

[0276] A una solución agitada de 1H-indol-7-ol (500 mg, 3,75 mmol) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato potásico (3,11 g, 22,5 mmol), seguido de yodoetano (0,45 ml, 5,63 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, retirándose a continuación el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 7-etoxy-1H-indol: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,51 (t,

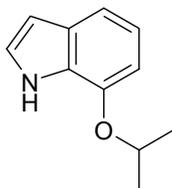
J = 6,95 Hz, 3 H), 4,22 (q, J = 6,91 Hz, 2 H), 6,42 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 2 H); MS (ES+): m/z 162,20 (MH+).

7-etoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol



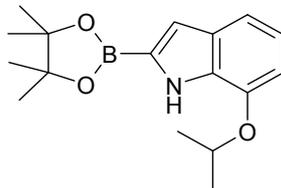
- 5 [0277] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-etoxi-1H-indol.

7-Isopropoxi-1H-indol



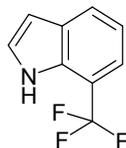
[0278] Elaborado de acuerdo con el procedimiento descrito para 7-etoxi-1H-indol usando 2-yodopropano.

- 10 **7-isopropoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol**



[0279] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-isopropoxi-1H-indol.

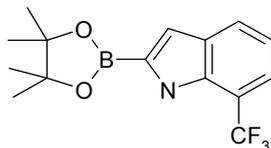
7-trifluorometil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol



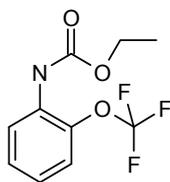
15

[0280] A una solución agitada de 7-trifluorometil-1H-indol-2,3-diona (116 mg) en THF (5 ml) se añadió trifluoruro eterato de boro (0,205 ml, 1,62 mmol), seguido de borohidruro de sodio (71,4 mg, 1,88 mmol). La mezcla resultante se sometió a agitación a -20 °C durante 2 horas, a continuación se añadió agua (1 ml) y se sometió la mezcla a agitación a 0 °C durante 10 min. La solución se acidificó a pH = 1 con 2N HCl, se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min antes de la extracción con EtOAc. Los extractos se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*, purificándose el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano para dar 7-trifluorometil-1H-indol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 6,63 - 6,68 (1 H, m), 7,20 (1 H, t, J = 7,71 Hz), 7,30 - 7,35 (1 H, m), 7,47 (1 H, d, J = 7,33 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 8,08 Hz), y 8,56 (1 H, br. s.).

20

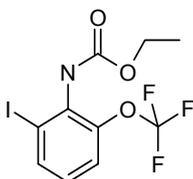
[0281] 7-trifluorometil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

[0282] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-trifluorometil-1H-indol.

5 Etil N-[2(trifluorometoxi)fenil]carbamato

10

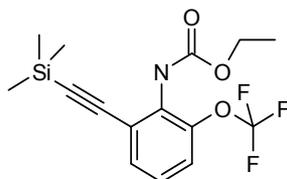
[0283] Se añadió cloroformato de etilo (4,4 ml, 0,046 mol) a una mezcla de 2-(trifluorometoxi)anilina (8,25 g, 0,0466 mol), carbonato de sodio (15 g, 0,14 mol), 1,4-dioxano (70 ml) y agua (70 ml) a 0 °C, sometándose la mezcla reactiva a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se lavó entonces con éter, se acidificó (pH 3) y se extrajo el producto en EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (40 ml) y suero salino (40 ml), se secaron en Na₂SO₄ y se retiró el disolvente *al vacío* para dar el producto deseado con una producción del 84%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (t, J = 5,2 Hz, 3 H), 4,25 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,91 (br, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H) y 8,2 (m, 1 H). MS (ES⁺): m/z 250,12 [MH⁺].

Etil [2-yodo-6-(trifluorometoxi)fenil]carbamato

15

20

[0284] Se añadió gota a gota una solución 1,4 M de sec-butilitio en ciclohexano (3,0 ml) a una solución de etil-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]carbamato (0,5000 g, 0,002006 mol) en THF (9 ml) a -70 °C. Tras agitar durante 1 hora se añadió gota a gota a -70 °C a una solución de yodo (0,51 g, 0,002 mol) en THF (1,0 ml) -70 °C. La agitación se prolongó durante 1 hora más y, a continuación, la mezcla fue atenuada con una solución de cloruro de amonio saturado. Se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con éter dietílico (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de metabisulfito sódico al 40%, agua y suero salino, se secaron en Na₂SO₄ y se retiró el disolvente *al vacío* para dar el producto deseado con una producción del 73%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,29-1,36 (m, 3 H), 4,21-4,28 (m, 2 H), 6,21 (br, 1 H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H) y 7,80 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 375,78 [MH⁺].

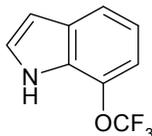
Etil [2-trifluorometoxi-6-(trimetil-silanil-etinil-fenil)]carbamato

25

[0285] Se calentó una mezcla de Pd(PPh₃)₂C₁₂ (83 mg, 0,00012 mol) y yoduro (I) de cobre (23 mg, 0,00012 mol) en trietilamina (44 ml, 0,32 mol) a 40 °C durante 20 min, enfriándose a continuación a temperatura ambiente, añadiéndose acto seguido etil [2-yodo-6-(trifluorometoxi)fenil]carbamato (4,50 g, 0,0120 mol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura

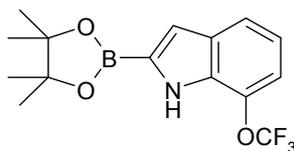
ambiente durante 30 min, añadiéndose a continuación (trimetilsilil)acetileno (1,6 ml, 0,011 mol), agitándose la mezcla durante 2 horas más. Se retiró el disolvente *al vacío*, repartiéndose el residuo entre agua y éter dietílico (60 ml de cada uno). La fase orgánica se lavó con 1N HCl y suero salino, secándose a continuación en Na₂SO₄, retirándose posteriormente el disolvente *al vacío*. La reacción fue sometida a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 20% de EtOAc/hexano para crear el producto deseado con una producción del 80%. MS (ES+):

7-trifluorometoxi-1H-indol



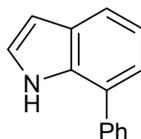
[0286] Se añadió etóxido de sodio (0,65 ml, 0,0017 mol, 2,6 M) a una solución de etil [2-trifluorometoxi-6-(trimetilsilaniletinilfenil)]carbamato en EtOH (5,0 ml) y la mezcla se sometió a agitación a 72 °C durante 14 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, repartiéndose el residuo entre éter dietílico y agua (30 ml de cada uno). La fase éter se lavó con suero salino y se secó en Na₂SO₄ dando el compuesto deseado con una producción del 59%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60-6,61 (m, 1 H), 7,07-7,09 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,55-7,57 (m, 1 H) y 8,42 (br, 1 H). MS (ES+): m/z 202,18 [MH⁺].

7-trifluorometoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol



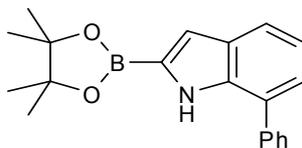
[0287] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-trifluorometoxi-1H-indol.

7-Fenil-1H-indol

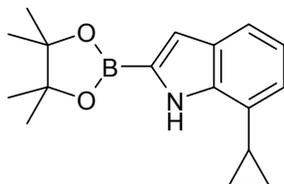


[0288] A una suspensión de 7-bromo-1H-indol (196 mg, 0,00100 mol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió ácido fenilborónico (146 mg, 0,00120 mol), carbonato potásico (414 mg, 0,00300 mol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1) (82 mg, 0,00010 mol). El matraz fue evacuado y rellenado con nitrógeno tres veces, calentándose la mezcla a continuación a 100 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y suero salino (10 ml), después se secó en sulfato de sodio anhidro y se retiró el disolvente *al vacío*. El material en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano:EtOAc para producir el compuesto del título (180 mg, producción del 93%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,64 (dd, J = 3,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,18-7,26 (m, 3 H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,61-7,70 (m, 3 H) y 8,43 (br s, 1 H) ppm. LC-MS (ES+): 194 [MH⁺].

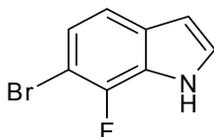
7-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol



[0289] Preparado de acuerdo a un procedimiento análogo al descrito para el 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando 7-fenil-1H-indol.

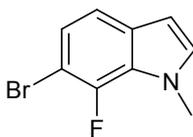
7-ciclopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

5 [0290] Preparado de acuerdo a los procedimientos análogos a los antes descritos para el 7-fenil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol usando ácido ciclopropilborónico en lugar de ácido fenilborónico. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,75-0,82 (m, 2 H), 0,95-1,04 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 6,59 (dd, $J = 3,0, 2,0$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) y 8,39 (br s, 1 H) ppm. LC-MS (ES, Pos.): 158 $[\text{MH}^+]$.

6-bromo-7-fluoro-1H-indol

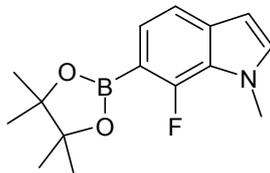
10 [0291] A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzono (2,5 g, 11,3 mmol) en THF (25 ml) a -50 °C se le añadió bromuro de vinil-magnesio (34 ml, 34 mmol) y la mezcla se sometió a agitación a -40 °C durante 1 hora. La reacción fue atenuada con una solución de cloruro de amonio saturado y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con suero salino, se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para dar una goma, que fue purificada mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano para producir 6-bromo-7-fluoro-1H-indol puro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,53–6,62 (m, 1 H), 7,16–7,25 (m, 2 H), 7,29 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) y 8,36 (br. s., 1 H); MS (ES+): m/z 214,08 $[\text{MH}^+]$.

15

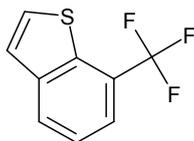
6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indol

20 [0292] A una solución de 6-bromo-7-fluoro-1H-indol (470 mg, 2,19 mmol) en THF (7 ml) a -10 °C se le añadió hidruro de sodio (175 mg, 4,39 mmol, 60% de dispersión) y la mezcla se sometió a agitación a 0 °C durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo a 0 °C y se dejó calentar la reacción a 10 °C, agitándola durante 2 horas. La reacción fue atenuada con cloruro de amonio saturado y extraída con DCM. El material extraído con DCM se lavó con suero salino, secado en sulfato de sodio anhidro y evaporado a presión reducida. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano para producir 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,95 (d, $J = 2,00$ Hz, 1 H), 6,42 (t, $J = 2,78$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,03$ Hz, 1 H), 7,09–7,15 (m, 1 H) y 7,20 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H); MS (ES+): m/z 228,04 $[\text{MH}^+]$.

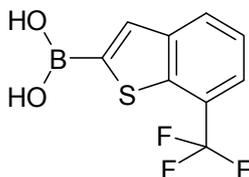
25

7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol

5 [0293] A una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-1H-indol (420 mg, 1,84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (514 mg, 2,02 mmol), acetato de potasio (542 mg, 5,52 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (1:1 complejo, 150 mg, 0,184 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (102 mg, 0,184 mmol) se añadió dioxano (10 ml) y se desgasificó la mezcla insuflando nitrógeno durante 3 min. La mezcla reactiva se calentó a 100 °C durante la noche, a continuación se retiró el dioxano con presión reducida, y el residuo fue disuelto en DCM y filtrado para eliminar la fase inorgánica. El filtrado se concentró y el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano para producir 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-indol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,41 (s, 12 H), 4,02 (d, J = 2,02 Hz, 3 H), 6,46 (t, J = 2,65 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 3,03 Hz, 1 H) y 7,28–7,47 (m, 2 H); MS (ES⁺): m/z 276,03 [MH⁺].

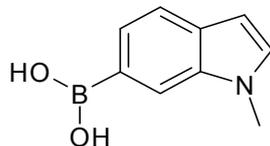
7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno

15 [0294] A una solución agitada de 2-(trifluorometil)bencenotiol (5,000 g, 0,028 mol) en acetona (50 ml) se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (6,08 g, 0,030 mol) y carbonato potásico (7,757 g, 0,056 mol). La mezcla resultante se agitó a continuación a 45 °C durante 2 horas antes de eliminar el disolvente *al vacío* y resuspender el residuo en EtOAc. Las sales inorgánicas se filtraron y la fase orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que fue utilizado para el siguiente paso sin purificarlo. Este residuo se disolvió en tolueno (50 ml), y a esta solución se le añadió PPA (10 g), agitándose la mezcla resultante de 95 a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua helada y, a continuación, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso y después con suero salino, a continuación se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. Éste fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyéndose con hexano para dar 7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) □ ppm 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) y 8,10 (d, J = 8,08 Hz, 1 H).

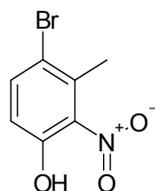
Ácido 7-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-borónico

30 [0295] A una solución de 7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno (0,52 g, 0,0026 mol) en THF (30 ml) a -78 °C se añadió 2,5 M de n-BuLi en hexano (1,4 ml). A continuación se calentó lentamente la reacción hasta -30 °C durante 30 min., agitándose a esta temperatura durante 10 min antes de volver a enfriarla a -78 °C y de tratar con borato de triisopropilo (0,7255 g, 0,0038 mol). Acto seguido, la reacción se calentó hasta 0 °C y, a continuación, se atenuó con cloruro de amonio saturado, eliminándose el disolvente *al vacío*. Se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido de sodio (10 ml, solución 2 N) y agua (30 ml) y a continuación se extrajo esta mezcla con DCM. La solución acuosa se acidificó con ácido sulfúrico diluido (solución 2 N), se filtró y el residuo se secó *al vacío* para dar ácido 7-trifluorometilbenzo[b]tiofeno-2-borónico. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,55 (1 H, t, J = 7,45 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 7,07 Hz), 8,02 (1 H, s) y 8,17 (1 H, d, J = 7,83 Hz).

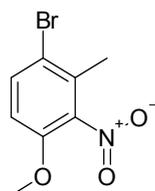
35

Ácido *N*-metilindol-6-borónico

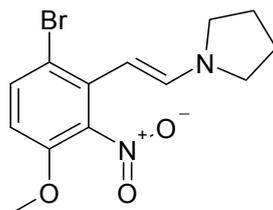
5 [0296] Se sometió a agitación una mezcla de ácido indol-6-borónico (0,100 g, 0,615 mmol), hidruro de sodio (0,07 g, 20 mmol) y THF (5 ml, 60 mmol) a temperatura ambiente durante 20 min., añadiéndose a continuación yoduro de metilo (100 μ l, 20 mmol) y se dejó agitándose la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se atenuó con una solución saturada de NH_4Cl , se lavó con suero salino, secándose a continuación en Na_2SO_4 , retirándose posteriormente el disolvente *al vacío*. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con 1:9 EtOAc:hexano y 1% MeOH, para dar el producto deseado. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,99 (s, 3 H), 6,58 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H) y 8,34 (m, 1 H). MS (ES⁺): m/z 176,15 [MH⁺].

10 **4-bromo-3-metil-2-nitrofenol**

15 [0297] A una solución de 3-metil-2-nitrofenol (2,0 g, 13,06 mmol) en ácido acético (40 ml) se le añadió bromuro (0,70 ml, 13,71 mmol) y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se vertió sobre agua helada y el precipitado amarillo se filtró y se lavó con agua, secándose *al vacío* para producir 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,61 (s, 3 H), 2,61 (s, 5 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) y 9,28 (s, 1 H); MS (ES⁺): m/z 215,00 [M-17].

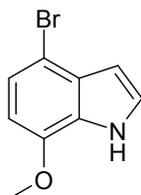
1-bromo-4-metoxi-2-metil-3-nitrobenzono

20 [0298] A una solución de 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol (2,200 g, 9,48 mmol) en acetona (35 ml) se añadió carbonato potásico (3,276 g, 23,70 mmol) y yoduro de metilo (1,47 ml, 23,70 mmol), y la mezcla calentó bajo reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para crear el producto en bruto. El producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyéndose con EtOAc/hexano para producir 1-bromo-4-metoxi-2-metil-3-nitrobenzono en forma de sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,33 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 6,78 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) y 7,58 (d, J = 8,84 Hz, 1 H); MS (ES⁺): m/z 247,26 [MH⁺].

25 **1-[(*E*)-2-(6-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)vinil]pirrolidina**

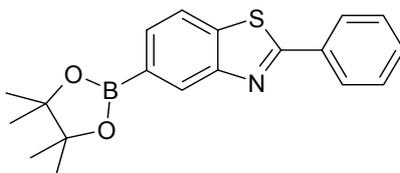
[0299] A una solución de 1-bromo-4-metoxi-2-metil-3-nitrobenzoceno (1,400 g, 5,68 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanoamina (0,884 ml, 6,657 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió pirrolidina (0,555 ml, 6,656 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 horas. Se eliminó el DMF y el residuo fue recristalizado a partir de una mezcla de DCM:metanol (1:6) para producir 1-[(*E*)-2-(6-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)vinil]pirrolidina

5 **4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol**



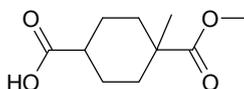
10 [0300] A una solución de 1-[(*E*)-2-(6-bromo-3-metoxi-2-nitrofenil)vinil]pirrolidina (1,3 g, 3,97 mmol) en THF (6 ml) y metanol (6 ml) se añadió níquel Raney (\approx 500 mg) seguido de hidrazina (0,19 ml). (PRECAUCIÓN: reacción exotérmica con energética evolución gaseosa). Se volvió a añadir hidrazina (0,19 ml) por dos veces, transcurridos 30 min y 1 hora. La reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas, filtrándose a continuación a través de un cojín de celite. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, con EtOAc/hexano para producir 4-bromo-7-metoxi-1*H*-indol. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,94 (s, 3 H), 6,52 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 3,16, 2,40 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 2,78 Hz, 1 H) y 8,47 (br. s., 1 H); MS (ES+): m/z 226,12 [MH+].

15 **2-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzotiazol**

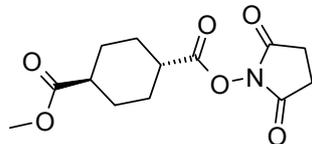


20 [0301] Se calentó una solución de 5-bromo-2-fenilbenzotiazol (0,500 g, 0,00172 mol), clorhidrato de bis(pinacolato)diboron (0,508 g, 0,00200 mol), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (0,044 g, 0,10 mmol), Pd(OAc)₂ (0,019 g, 0,086 mmol) y AcOK (0,423 g, 0,00431 mol) en THF anhidro (9,78 ml, 0,121 mol) a 72 °C en argón durante 29 horas. La mezcla se filtró a través de un cojín multicapa de sulfato de sodio anhidro, gel de sílice y celite, concentrándose el filtrado *al vacío*, triturándose los sólidos varias veces con hexanos para dar el compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm = 1,39 (s, 12 H), 7,49 - 7,56 (m, 3 H), 7,83 (dd, J = 8,08, 1,01 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 2 H) y 8,60 (s, 1 H); MS (ES+): m/z 337,91 [MH+].

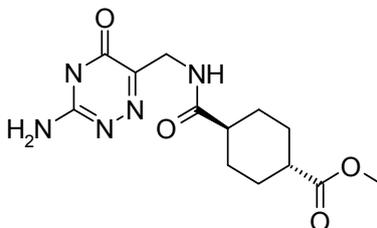
25 **Ácido 4-(metoxicarbonil)-4-metilciclohexanocarboxílico**



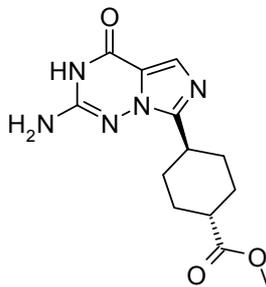
30 [0302] Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropilamina (1,18 ml, 8,35 mmol) a una solución 2 M de n butilitio (4,18 ml, 8,4 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Transcurridos 15 min a esta temperatura, se llevó la solución a 0 °C, donde se mantuvo durante 15 min antes de volver a enfriarla a -78 °C y tratarla con una solución de ácido 4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (0,62 g, 3,34 mmol) en THF (8 ml). Pasados 30 min, se añadió gota a gota yodometano (0,31 ml, 5 mmol) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta 0 °C, se atenuó con 2 N HCl (10 ml) y, a continuación, se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con suero salino (3 x 15 ml) y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se concentraron los extractos orgánicos combinados para producir un sólido amarillo. NMR (CDCl_3) compatible con el producto deseado en bruto.

Metil *trans*-4-(((2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi)carbonil)ciclohexanocarboxilato

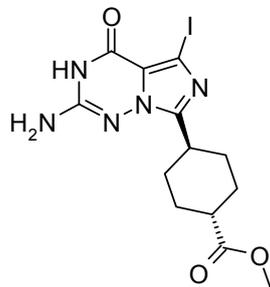
[0303] Se cargó una solución de *N*-hidroxisuccinimida (6,18 g, 0,0537 mol) y ácido *trans*-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (10,00 g, 0,05370 mol) en THF (100,00 ml) con (*N,N*-diciclohexilcarbodiimida (11,08 g, 0,0537 mol) en THF (16 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas, agitándose a continuación a 45 °C durante 1 hora. La mezcla reactiva se filtró aún caliente a través de un filtro poroso. La pasta se lavó con 3 porciones más de THF y el filtrado se concentró *al vacío*, cristalizándose a partir de *i*-PrOH (300 ml) y filtrándose a través de un filtro poroso, dando 11,8 g (producción del 78%) del compuesto del título en forma de cristales blancos. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45-1,69 (m, 4 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 2,18- 2,28 (m, 2 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 2,84 (br. s., 4 H) y 3,68 (s, 3 H); MS (ES⁺): *m/z* 284,09 [MH⁺].

Metil *trans*-4-(((3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)carbamoil)ciclohexanocarboxilato

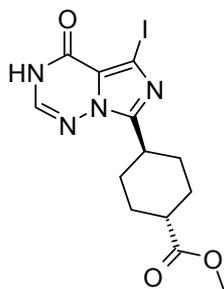
[0304] Se enfrió una solución de 3-amino-6-(aminometil)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-ona [J.Heterocyclic Chem., (1984), 21 (3), 697] (2,00 g, 0,0113 mol) en H₂O (60,0 ml, 3,33 mol) hasta 0 °C y se cargó gota a gota con 1,00 M de NaHCO₃ en H₂O (22,5 ml), dejándose calentar a temperatura ambiente. Esta mezcla se cargó con metil *trans*-4-(((2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi)carbonil)ciclohexanocarboxilato (3,8 g, 0,012 mol) en 1:1 THF/MeCN (40 ml). Transcurridos 30 min, comenzó a formarse un precipitado de la reacción. Se sometió a agitación a temperatura ambiente durante otras 16 horas y se filtró a través de un filtro poroso, lavándose con H₂O (2x), éter dietílico (2x), y secándose *al vacío*, dando lugar a 2,92 g del compuesto del título (producción del 84%) en forma de sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,55 (m, 4 H), 1,83 (s, 2 H), 1,98 (d, *J* = 10,61 Hz, 2 H), 2,27 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 4,10 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 6,81 (br. s., 2 H), 7,91 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H) y 11,98 (br. s., 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 310,05 [MH⁺].

Metil *trans*-4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato

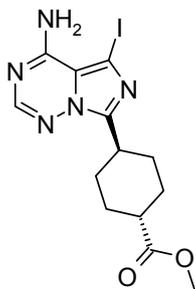
[0305] Se cargó una solución de metil *trans*-4-(((3-amino-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-triazin-6-il)metil)carbamoil)ciclohexanocarboxilato (2,00 g, 0,00646 mmol) en 1,2-dicloroetano (130 ml) con POC_l₃ (4,2 ml, 0,045 mol) y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla reactiva se concentró *al vacío* y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, separándose posteriormente. La fase acuosa volvió a extraerse con EtOAc (3x) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir 1,43 g, (producción del 76%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,43 (q, *J* = 11,79 Hz, 2 H), 1,61 (q, *J* = 12,55 Hz, 2 H), 1,85 - 2,11 (m, 4 H), 2,38 (t, *J* = 11,87 Hz, 1 H), 2,98 (t, *J* = 11,75 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 6,17 (br. s., 2 H), 7,49 (s, 1 H) y 10,90 (br. s., 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 292,25 [MH⁺].

Metil *trans*-4-(2-amino-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato

[0306] Se sometió una solución de metil *trans*-4-(2-amino-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato (0,200 g, 0,000686 mol) y *N*-yodosuccinimida (0,278 g, 0,00124 mol) en DMF anhidro (40 ml) a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre H₂O y EtOAc. El material acuoso se extrajo de nuevo con EtOAc (3x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2x), Na₂S₂O₃ (2x) y suero salino. La fase acuosa volvió a extraerse con CHCl₃ y se combinó con las fracciones EtOAc, secándose en Na₂SO₄, filtrándose y concentrándose *al vacío* para producir 229 mg, (producción del 79,9%) del compuesto del título en forma de sólido naranja. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,65 (m, 4 H), 1,88 - 2,06 (m, 4 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,91 - 3,01 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 6,17 (s, 2 H) y 10,82 (br. s., 1 H); MS (ES⁺): m/z 417,82 [MH⁺].

Metil *trans*-4-(5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato

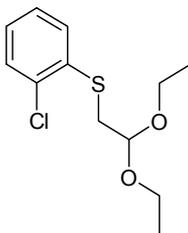
[0307] Se cargó una solución de metil *trans*-4-(2-amino-5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato (0,880 g, 0,00211 mol) en THF anhidro (74 ml) y DMF (13,2 ml) anhidros, con nitrito de *tert*-butilo (1,2 ml, 0,010 mol) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [eluyéndose con 5% MeOH en CHCl₃] produciendo 570 mg (producción del 67%) del compuesto del título en forma de un sólido naranja pálido. (¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,56 - 1,69 (m, 2 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 7,89 (d, *J* = 3,28 Hz, 1 H) y 11,79 (br. s., 1 H); MS (ES⁺): m/z 402,86 [MH⁺].

Metil *trans*-4-(4-amino-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato

[0308] Se cargó una solución de 1*H*-1,2,4-triazol (0,881 g, 0,0128 mol) en piridina (3 ml) con POCl₃ (0,396 ml, 0,00425 mol) que se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 15 min. A tal mezcla se añadió gota a gota metil *trans*-4-(5-iodo-4-oxo-3,4-dihidroimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxilato (0,570 g, 0,00142 mol) sobre piridina

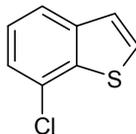
(6,00 ml), sometiéndose a agitación a temperatura ambiente durante 2,45 horas. La reacción se atenuó con un exceso de 2 M NH₃ en *i*-PrOH (40,00 ml) a 0 °C dejándola bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas más. La reacción se concentró *al vacío* y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, separándose posteriormente. El material acuoso se lavó con EtOAc (3x) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con suero salino (1x). Se extrajo de nuevo la fracción acuosa con CHCl₃ (3x) añadiéndose la fracción orgánica a las fracciones EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido en bruto de color pardo/rojo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [eluyéndose con 5% MeOH en CHCl₃] produciendo 438 mg (producción del 76%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 - 1,54 (m, 2 H), 1,55 - 1,71 (m, 2 H), 1,92 - 2,07 (m, 4 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 3,06 - 3,19 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 6,77 (br. s., 1 H) 7,86 (s, 1 H) y 8,44 (br. s., 1 H); MS (ES+): *m/z* 401,85 [MH⁺].

1-cloro-2-[(2,2-dietoxietil)tio]benceno



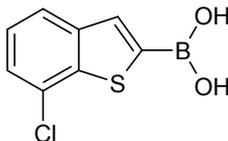
[0309] A una solución de 2-clorobencenotiol (5,0 g, 34,5 mol) en acetona (35 ml) se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (7,15 g, 36,3 mmol) y carbonato potásico (9,55 g, 69,1 mol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas, enfriándose a continuación hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida para crear el producto en bruto. El material fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con acetato de etilo en hexanos (0→2%) para producir 1-cloro-2-(2,2-dietoxietilsulfanil)benceno (7,3 g, 80%) puro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,20 (t, *J* = 7,07 Hz, 6 H), 3,15 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,51–3,61 (m, 2 H), 3,63–3,74 (m, 2 H), 4,69 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 7,12 (td, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H), 7,20 (td, *J* = 7,58, 1,52 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 7,83, 1,52 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,08, 1,52 Hz, 1 H); MS (ES+): *m/z* 187,17 [M-74].

7-clorobenzo[*b*]tiofeno



[0310] A una solución de 1-cloro-2-(2,2-dietoxietilsulfanil)benceno (3,95 g, 15,14 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió ácido polifosfórico (15 g, 137,5 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas, vertiéndose a continuación en agua helada, agitándose durante 30 min y extrayéndose con tolueno. Los extractos de tolueno combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso y después con suero salino, a continuación se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar el producto en bruto. Este material fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano para dar 7-clorobenzo[*b*]tiofeno (1,72 g, 67,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,13–7,30 (m, 3 H), 7,38 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 7,33, 1,52 Hz, 1 H); MS (ES+): *m/z* 169,06 [MH⁺].

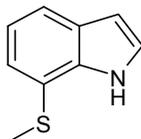
Ácido 7-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-borónico



[0311] A una solución de 7-clorobenzo[*b*]tiofeno (1,0 g, 5,92 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se añadió ⁿbutilitio (7,41 ml, 11,8 mmol, solución 1,6 M). Se calentó la reacción a -30 °C y a continuación se volvió a enfriar a -78 °C, añadiéndose triisopropil-borato (2,23 g, 11,8 mmol). La mezcla se calentó hasta 0 °C, se añadió cloruro de amonio saturado, separándose la fase orgánica y concentrándola *al vacío*. Se añadió al residuo una solución acuosa de hidróxido de sodio (10 ml, solución 2 N) y agua (30 ml), a continuación se lavó la mezcla con DCM. La fase acuosa se acidificó con ácido

sulfúrico 2N, el precipitado resultante se aisló por filtración, y se secó *al vacío* para dar ácido 7-clorobenzo[b]tiofeno-2-borónico (1,21 g, 96%) en forma de sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,41 (t, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,63 (s, 2 H); MS (ES+): m/z 211,86 [M+].

7-(metiltio)-1H-indol

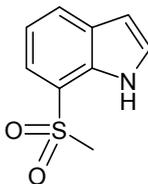


5

[0312] A una solución de 7-bromo-1H-indol (3,0 g, 15,3 mmol) en THF (60 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió $^t\text{BuLi}$ (1,7 M, 33,8 ml, 57,4 mmol) y la mezcla se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción volvió a enfriarse hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió una solución de dimetil-disulfuro (2,0 ml, 22,9 mmol), dejándose calentar la reacción hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción fue atenuada con cloruro de amonio saturado y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con suero salino, se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto. El material fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con acetato de etilo en hexanos (0→2%) para producir 7-(metiltio)-1H-indol (1,4 g, 55%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,50 (s, 3 H), 6,58 (dd, J = 3,03, 2,02 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,18–7,31 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,45 (br. s., 1 H); MS (ES+): m/z 164,15 [MH+].

10

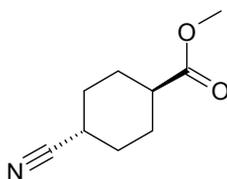
15 7-(metilsulfonyl)-1H-indol



[0313] A una solución de 7-(metiltio)-1H-indol (1,1 g, 6,7 mmol) en DCM (25 ml) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (3,02 g, 13,4 mmol) y la reacción se sometió a agitación a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. La mezcla reactiva fue atenuada a continuación con bicarbonato de sodio saturado y extraída con DCM. Los extractos de DCM se lavaron con agua y suero salino, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El material fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexanos (0→10%) para producir 7-(metilsulfonyl)-1H-indol (987 mg, 75%) puro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,12 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,24 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 9,68 (br. s., 1 H); MS (ES+): m/z 196,08 [MH+].

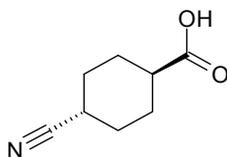
20

25 Metil *trans*-4-cianociclohexanocarboxilato



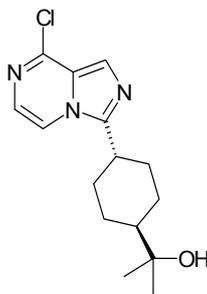
[0314] Se añadió clorosulfonyl isocianato (1,0 ml, 0,012 mol) a una solución de ácido *trans*-4-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico (2,00 g, 0,0107 mol) en DCM enfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 15 minutos, enfriándose a continuación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y tratándose gota a gota con DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, vertiéndose a continuación en agua helada, separándose y lavándose la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico. El disolvente se retiró *al vacío* y el material en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con 1N NaOH acuoso (10 ml), y se eliminó el acetato de etilo *al vacío*. El producto en bruto resultante se usó en los pasos siguientes sin purificar. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1,36 - 1,70 (4 H, m), 2,01 - 2,18 (4 H, m), 2,24 - 2,54 (2 H, m) y 3,68 (3 H, s).

30

Ácido *trans*-4-cianociclohexanocarboxílico

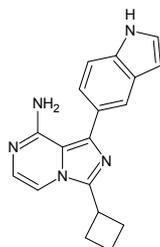
5 [0315] A una solución de metil *trans*-4-cianociclohexanocarboxilato (996 mg, 5,96 mmol) en THF (37 ml) se añadió una solución de 0,5 M hidróxido de litio en agua (20 ml). La mezcla se sometió a agitación durante la noche y, a continuación, se retiró el THF *al vacío*, acidificándose la solución acuosa residual a pH 4. La mezcla resultante se extrajo con éter (2 x 30 ml), EtOAc (2 x 30 ml) y CHCl₃ (2 x 30 ml), secándose a continuación los extractos combinados en sulfato de sodio anhidro y concentrándose *al vacío*. Este material fue llevado al siguiente paso sin purificarlo. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) □ ppm 1,43 - 1,73 (4 H, m), 2,05 - 2,22 (4 H, m) y 2,36 - 2,59 (2 H, m).

10 **2-[*trans*-4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]propano-2-ol**



15 Se enfrió una solución de metil *trans*-4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato (4,0 g, 0,014 mol) en tolueno (300 ml) y THF hasta -0 °C, tratándose con una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (14 ml) manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y, a continuación, se enfrió hasta 0 °C, añadiéndose 3 eq más de 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, para enfriarla a continuación hasta 0 °C y atenuarla con 1:1 NH₄Cl saturado: H₂O (50 ml volumen total). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico y se concentraron *al vacío*, el producto en bruto así obtenido se concentró *al vacío* y, a continuación, se sometió a cromatografía en gel de sílice y eluyéndose con EtOAc para producir el 2-[*trans*-4-(8-cloroimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]propano-2-ol deseado.

20 [0316] ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) □ ppm 1,14 - 1,39 (m, 8 H), 1,41 - 1,60 (m, 1 H), 1,77 - 1,98 (m, 2 H), 2,01 - 2,20 (m, 4 H), 2,78 - 3,06 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 5,05 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) y 7,83 (s, 1 H).

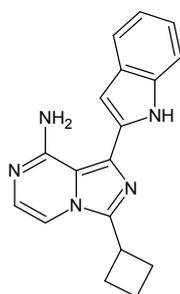
EJEMPLO 1

25

3-ciclobutil-1-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

[0317] Se purgó una mezcla seca de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-*a*]pirazini (30 mg, 0,096 mmol), carbonato de cesio (38 mg, 0,117 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol (26 mg, 0,107 mmol) con argón 3 veces, antes de añadir tetraquis-trifenil-fosfino de paladio (0) (6 mg, 0,005 mmol). La mezcla se purgó dos veces más y, a continuación, se trató con una mezcla desgasificada de DME:agua (5:1, 2 ml). La solución resultante se desgasificó por dos veces y, a continuación, se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla reactiva resultante se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió 1:1 MeCN:MeOH (1,5 ml) y se purificó mediante HPLC de masa preparatoria para producir 3-ciclobutil-1-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ ppm 1,82 - 1,92 (1 H, m) 1,95 - 2,08 (1 H, m) 2,32 - 2,41 (4 H, m) 3,82 - 3,93 (1 H, m) 5,91 (2 H, br. s.) 6,45 (1 H, d, *J* = 3,03 Hz) 6,90 (1 H, d, *J* = 5,05 Hz) 7,26 (1 H, dd, *J* = 8,34, 1,52 Hz) 7,34 (1 H, d, *J* = 5,05 Hz) 7,35 - 7,39 (1 H, m) 7,45 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz) 7,64 - 7,68 (1 H, m) 11,20 (1 H, br. s.); MS (ES+): *m/z* 304,15 [MH+]. HPLC: *t_R* 6,18 min (XTerra C18 5µm, 4,6 x 15 mm, A: MeCN y B:10 mmol NH₄OAc in 0,05% HOAc/aq., método Polar 15).

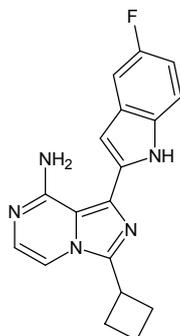
EJEMPLO 2



3-ciclobutil-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

[0318] Preparado como se describió anteriormente en el **EJEMPLO 1** usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-borónico en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol. Las condiciones de la reacción usadas lograron una fragmentación significativa de la funcionalidad *N*-(*tert*-butoxicarbamoil). MS (ES+): *m/z* 304,10 [MH+].

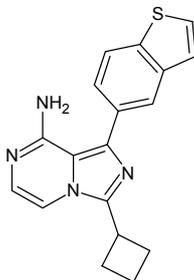
EJEMPLO 3



3-ciclobutil-1-(5-fluoro-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

[0319] Preparado como se describió anteriormente en el **EJEMPLO 1** usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-fluoro-1*H*-indol-2-borónico en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol. Las condiciones de la reacción usadas lograron una fragmentación significativa de la funcionalidad *N*-(*tert*-butoxicarbamoil). MS (ES+): *m/z* 322,06 [MH+].

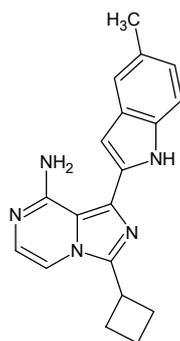
EJEMPLO 4



1-(1-benzotieno-5-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

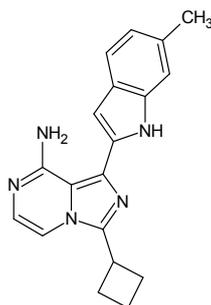
5 [0320] Preparado como se describió anteriormente en el **EJEMPLO 1** usando 2-(1-benzotieno-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol. MS (ES+): m/z 321,10 [MH+].

EJEMPLO 5

3-ciclobutil-1-(5-metil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

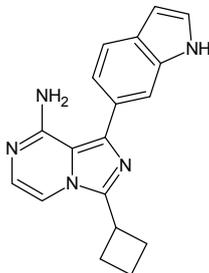
10 [0321] Preparado como se describió anteriormente en el **EJEMPLO 1** usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-metil-1*H*-indol-2-borónico en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol. MS (ES+): m/z 318,05 [MH+].

EJEMPLO 6

3-ciclobutil-1-(6-metil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

15 [0322] Preparado como se describió anteriormente en el **EJEMPLO 1** usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metil-1*H*-indol-2-borónico en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol. MS (ES+): m/z 318,05 [MH+].

EJEMPLO 7

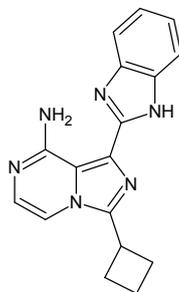


3-ciclobutil-1-(1H-indol-6-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0323] Se desgasificó tres veces una mezcla de 6-bromo-1H-indol (2 g, 10,00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,00 g, 7,87 mmol) y acetato potásico (3,0 g, 31 mmol), se trató con dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) paladio (0,20 g, 0,28 mmol) y se desgasificó dos veces más. Se añadió 1,2-dimetoxietano (28 ml) y se calentó la mezcla a 75 °C durante la noche. La mezcla reactiva enfriada se diluyó a continuación con agua, se extrajo con EtOAc, lavándose los extractos con agua y suero salino, a continuación se secaron en sulfato de magnesio, y se concentraron *al vacío* para producir un semisólido pardo/negruzco. Esto se trituroó con éter para producir un polvo marrón, que fue identificado por LCMS como el previsto éster pinacol del ácido indol-6-borónico. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) □ ppm 1,37 (s, 12 H), 6,54 - 6,58 (m, 1 H), 7,26 - 7,28 (m, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,19 (br. s., 1 H); MS (ES+): *m/z* 244,25 [MH⁺]; HPLC: *t_R* = 3,52 min (OpenLynx, polar_5 min).

[0324] Este material se utilizó en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-indol bajo las condiciones descritas en el EJEMPLO 1 para producir 3-ciclobutil-1-(1H-indol-6-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina. MS (ES+): *m/z* 304,15 [MH⁺].

EJEMPLO 8



1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

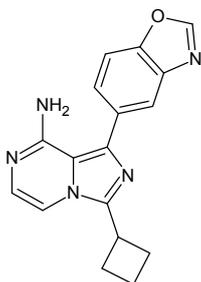
[0325] Se desgasificó en seco una mezcla de 3-ciclobutil-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (500 mg, 2 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (100 mg, 0,1 mmol) tres veces, tratándola acto seguido con metanol (20 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C en atmósfera de monóxido de carbono, con insuflación intermitente de este gas bajo la superficie de la mezcla reactiva. Tras calentar 3 días con insuflación intensiva a través de la solución con monóxido de carbono y añadir catalizador fresco después del día 2, la TLC (10% MeOH/DCM) indicó que la reacción se había completado. La mezcla reactiva se diluyó con agua, se extrajo con DCM, lavándose los extractos con agua y suero salino, a continuación se secaron en sulfato de magnesio, y se concentraron *al vacío* para producir un sólido naranja que fue recristalizado a partir de acetonitrilo para producir metil 8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina-1-carboxilato. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORMO-*d*) □ ppm 1,97 - 2,06 (m, 1 H), 2,10 - 2,26 (m, 1 H), 2,43 - 2,54 (m, 2 H), 2,53 - 2,68 (m, 2 H), 3,78 (dd, *J* = 9,09, 8,08 Hz, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 7,08 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H).

[0326] Se trató una suspensión de 1,2-fenilendiamina (60 mg, 0,6 mmol) en tolueno (2,0 ml) con una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,5 ml) dando lugar a la formación de una solución de color rosa. Transcurridos 5 minutos, se trató la solución con metil 8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina-1-carboxilato sólido (30 mg, 0,1 mmol) y se calentó la mezcla hasta 120 °C durante 30 min, agitándola a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entonces entre 2 M NaOH (10 ml) y EtOAc (10 ml), agitándose a continuación durante 15 min. Se separó la capa

orgánica y se extrajo la capa acuosa otra vez con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con suero salino y se concentraron *al vacío* para dar 8-amino-*N*-(2-aminofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazin-1-carboxamida con una pureza ~85% que fue utilizada sin purificar.

- 5 [0327] Se calentó en microondas una solución de 8-amino-*N*-(2-aminofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazina-1-carboxamida (40,0 mg, 0,124 mmol) en ácido acético (1,2 l) a 120 °C durante 10 min (300 W). La solución resultante se purificó mediante HPLC de masa preparatoria para dar 1-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,92 - 2,05 (m, 1 H) 2,07 - 2,21 (m, 1 H) 2,53 - 2,59 (m, 4 H) 3,91 - 4,06 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,38 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 7,55 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 10,49 (br. s., 1 H) 12,76 (s, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 305,15 [MH⁺].

10 EJEMPLO 9

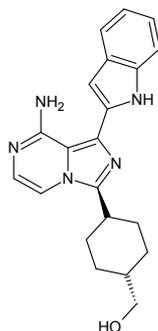


1-(1,3-benzoxazol-5-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

- 15 [0328] Se desgasificó una mezcla de 5-clorobenzoxazol (0,129 g, 0,84 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,4956 g, 1,95 mmol), acetato de potasio (0,41 g, 4,2 mmol), clorhidrato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno (43 mg, 0,10 mmol) y acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol), se trató con tetrahidrofurano (10 ml), calentándose la mezcla resultante hasta 80 °C durante la noche. La mezcla se diluyó en agua (100 ml), se acidificó a pH 6 y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron *al vacío*. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con DCM al 10% de MeCN/DCM para producir éster pinacol del ácido 1,3-benzoxazol-5-borónico. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) □ ppm 1,37 - 1,39 (m, 12 H) 7,59 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,08, 1,01 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 246,23 [MH⁺].
- 20

[0329] Este material se utilizó en lugar de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1*H*-indol bajo las condiciones descritas en el ejemplo 1 para producir 1-(1,3-benzoxazol-5-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina MS (ES⁺): *m/z* 306,16 [MH⁺].

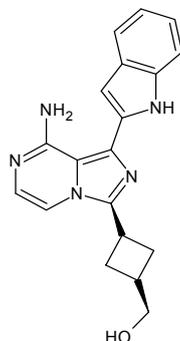
EJEMPLO 10



- 25 **{*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexil}metanol**

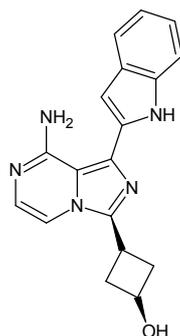
- 30 [0330] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando *trans*-[4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-*a*]pirazina. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1,12-1,23 (m,), 1,38-1,54 (m, 1 H); 1,58-1,78 (m, 2 H); 1,82-1,92 (m, 2 H); 1,96-2,06 (m, 2 H); 3,03-3,16 (m, 1 H); 3,29 (t, J = 5,6 Hz, 2 H); 4,46 (t, J = 5,3 Hz, 1 H); 6,45 (brs, 2 H); 6,63 (d, J = 1,38 Hz, 1 H); 7,02 (t, J = 7,50 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 4,99 Hz, 1 H); 7,12 (t, J = 7,52, 1 H); 7,46 (d, J = 8,02 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 7,83 Hz, 1 H); 7,66 (d, J = 5,06 Hz, 1 H); 11,43 (s, 1 H); MS (ES⁺): *m/z* 362,07 (100) [MH⁺], HPLC: *t*_R = 1,97 min (MicromassZQ, polar_5 min).

EJEMPLO 11

**{cis-3-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl]ciclobutil}metanol**

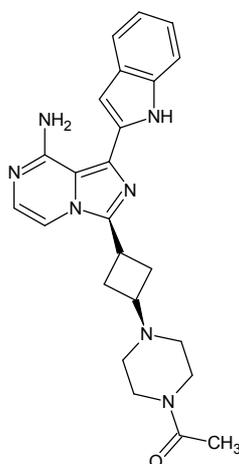
5 [0331] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando [3-(8-cloro-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexil]metanol en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. MS (ES+): m/z 334,10 [MH+].

EJEMPLO 12

**cis-3-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl]ciclobutanol**

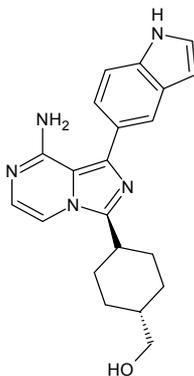
10 [0332] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando 3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclobutanol en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. MS (ES+): m/z 320,03 [MH+].

EJEMPLO 13

**3-[cis-3-(4-acetilpiperazin-1-yl)ciclobutil]-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina**

[0333] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando 1-{4-[3-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclobutil]piperazin-1-il}etanona en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. MS (ES+): m/z 430,08 [MH+].

EJEMPLO 14

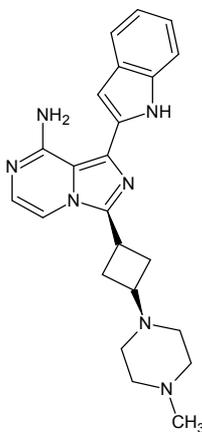


5

{*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexil}metanol

[0334] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1 usando *trans*-[4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexil]metanol en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. MS (ES+): m/z 362,07 [MH+].

10 EJEMPLO 15

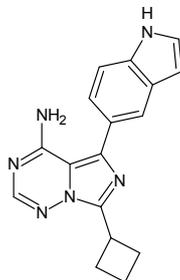


1-(1*H*-indol-2-il)-3-[*cis*-3-(4-metilpiperazin-1-il)ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0335] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando 1-yodo-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. MS (ES+): m/z 402,10 [MH+].

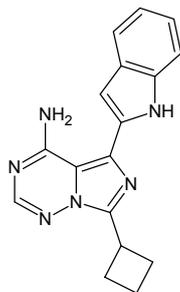
15

EJEMPLO 16

7-ciclobutil-5-(1*H*-indol-5-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

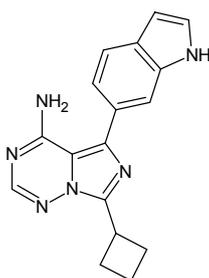
5 [0336] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1 usando [7-ciclobutil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-*a*]pirazina. MS (ES+): m/z 305,16 [MH+].

EJEMPLO 17

7-ciclobutil-5-(1*H*-indol-2-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

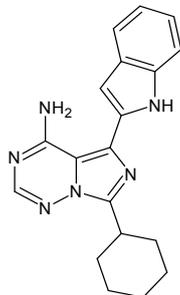
10 [0337] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando [7-ciclobutil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-*a*]pirazina. MS (ES+): m/z 305,07 [MH+].

EJEMPLO 18

7-ciclobutil-5-(1*H*-indol-6-il)imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

15 [0338] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 7 usando [7-ciclobutil-5-yodoimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilamina en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-*a*]pirazina. MS (ES+): m/z 305,07 [MH+].

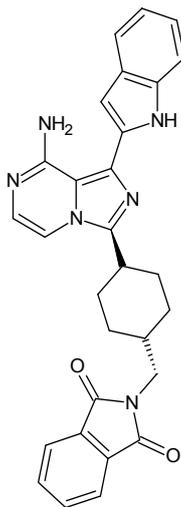
EJEMPLO 19



7-ciclohexil-5-(1H-indol-2-il)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

5 [0339] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 usando [7-ciclohexil-5-yodoimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amina en lugar de 8-amino-3-ciclobutil-1-yodoimidazo[3,4-a]pirazina. ¹H NMR (400 MHz – DMSO-d₆) δ 1,40 – 1,54 (m, 4 H), 1,72 – 1,82 (m, 2 H), 1,87 – 1,92 (m, 2 H), 2,02 – 2,09 (m, 2 H) 3,31 – 3,38 (m, 1 H) 6,26 (bs, 2 H) 6,73 – 6,74 (m, 1 H), 7,13 – 7,17 (m, 1 H), 7,22 – 7,25 (m, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H). MS (ES⁺): m/z: 333,16 (100) [MH⁺]. HPLC: t_R = 3,46 min (OpenLynx: polar_5 min).

EJEMPLO 20

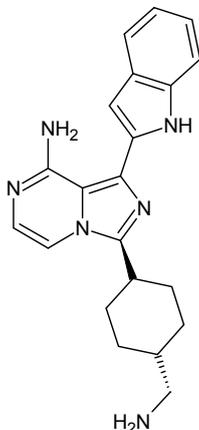


10

15

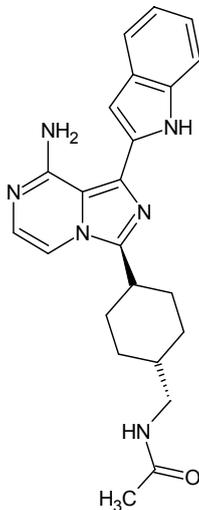
[0340] Se colocó una mezcla de {*trans*-4-[8-amino-1-(1H-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexil}metanol (400 mg, 0,001 mol), ftalimida (211,7 mg, 0,001439 mol) y resina de trifetilfosfina (carga de 2,14 mmol/g; 1,03 g, 0,00221 mol; Argonaut) en THF (22 ml, 0,27 mol; Aldrich) en atmósfera de nitrógeno y se cargó gota a gota con diisopropil azodicarboxilato (290,9 mg, 0,001439 mol). Transcurridas 16 horas, se filtró la resina, se lavó con cloroformo (5 x 20 ml) y el filtrado se concentró *al vacío* para producir un aceite naranja que fue sometido a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con cloroformo → 5% MeOH/cloroformo para producir el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,90-7,85 (m, 2 H), 7,77-7,70 (m, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1 H), 7,27-7,15 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,77 (br s, 1 H), 3,64 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 2,09 (m, 2 H), 2,25-1,90 (m, 4 H), 1,80 (ddd, J = 13,2, 12,4, 2,4 Hz, 2 H), 1,27 (ddd, J = 13,2, 12,4, 2,4 Hz, 2 H). MS (ES⁺): m/z 491,09 [MH⁺].

EJEMPLO 21

1-{*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexil}metanamina

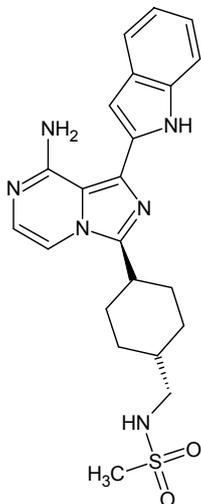
5 [0341] Se sometió a agitación una solución de bencil[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metil}carbamato (0,163 g, 0,330 mol) en HCl concentrado (5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se diluyó con H₂O (20 ml), se lavó con Et₂O (30 ml), para alcalinizarlo a continuación con 1N NaOH (acuoso) y extraerlo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, secándose a continuación en Na₂SO₄, y concentrándose *al vacío* para producir 0,085 g del compuesto deseado. MS (ES+): m/z 361,30 [MH⁺].

EJEMPLO 22

N-{*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexil}metil}acetamida

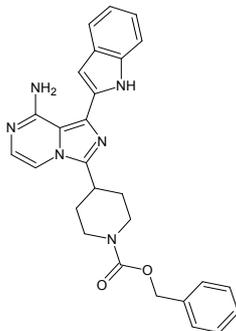
10
15
20 [0342] A una solución de 1-{*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexil}metanamina (100,00 mg, 0,27 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (0,0798 g, 0,416 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,097 ml, 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,0425 g, 0,277 mmol) y DMF (600 μl) en DCM (5 ml) se añadió AcOH (24 μl). La mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaHCO₃ (acuoso) (2 x 25 ml) y suero salino (2 x 25 ml), después se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con DCM → 2% 2 M NH₃ en MeOH/DCM para producir 0,02 g del compuesto del título. MS (ES+): m/z 403,31 [MH⁺]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,12-1,31 (m, 3 H), 1,79-1,86 (m, 2 H), 1,94-1,97 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 2,04-2,09 (m, 2 H), 2,91 (m, 1 H), 3,20 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 5,51 (br, 1 H), 5,66 (br, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 9,07 (br, 1 H).

EJEMPLO 23

**N-({4-[8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexil}metil)metanosulfonamida**

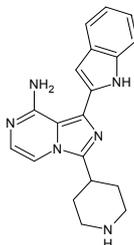
[0343] Se añadió cloruro de metanosulfonil (4,40 μ l, 0,057 mmol) a una mezcla de 1-({*trans*-4-[8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexil}metanamina (20,5 mg, 0,057 mol) y PS-DIEA (carga de 3,90 mmol/g; 60 mg, 0,2 mmol) en DCM (1,14 ml). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reactiva en bruto se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de masa preparatoria para producir 4 mg del producto deseado. MS (ES+): m/z 439,10 (100) [MH+]. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8,8,24 (br s, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,46 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,19 (ddd, J = 7,2, 1,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,08 (ddd, J = 7,2, 1,2, 1,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 2,07 (m, 4 H), 1,85 (m, 2 H), 1,64 (m, 1 H), 1,26 (m, 2 H).

EJEMPLO 24

**Bencil 4-[8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]piperidin-1-carboxilato**

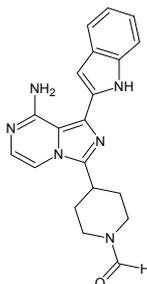
[0344] Se desgasificó tres veces una mezcla de bencil 4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)piperidin-1-carboxilato (1,149 g, 0,002191 mol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-borónico (0,629 g, 0,00241 mol), 1,2-dimetoxietano (9,3 ml), agua (1,8 ml) y carbonato de cesio (1,43 g, 0,00438 mol), para tratarla a continuación con tetraquis(trifenil fosfina)paladio(0) (200 mg, 0,0002 mol). La mezcla se desgasificó una vez más y, a continuación, se calentó hasta 100 °C durante la noche. La mezcla reactiva resultante se diluyó con EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (2 x 30 ml) y suero salino, se secó en Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano \rightarrow EtOAc:hexano 1:1:0,05 2 M NH₃/MeOH para crear el producto deseado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,02-2,06 (m, 4 H), 3,03-3,17 (m, 3 H), 4,29-4,33 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,66 (br, 2 H), 6,79-6,80 (m, 1 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,20-7,25 (m, 2 H), 7,31-7,45 (m, 5 H), 7,4.4 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,96 (br, 1 H). MS (ES+): m/z 467,12 [MH+].

EJEMPLO 25

1-(1*H*-indol-2-yl)-3-piperidin-4-yl-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

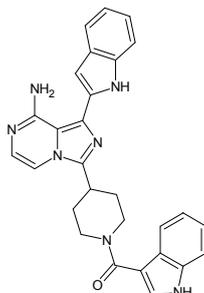
5 [0345] Se sometió a agitación una solución de bencil 4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]piperidin-1-carboxilato (3,61 g, 0,00774 mol) en HCl concentrado (100 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó entonces en agua (200 ml), se lavó con Et₂O (2 x 30 ml), a continuación la capa acuosa se concentró *al vacío*, produciendo 2,62 g del producto deseado en forma de sal de triclorhidrato. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 2,19-2,32 (m, 4 H), 3,26-3,30 (m, 2 H), 3,53-3,36 (m, 2 H), 3,70 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 7,23-7,26 (m, 2 H), 7,50-7,52 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H). MS (ES⁺): m/z 333,27 [MH⁺].

10 EJEMPLO 26

4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]piperidin-1-carbaldehído

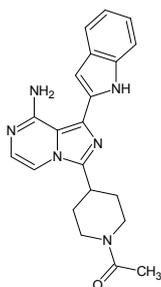
15 [0346] A una solución de clorhidrato de 1-(1*H*-indol-2-yl)-3-piperidin-4-yl-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina (30 mg, 0,0068 mmol), en DCM (0,5 ml, 0,008 mol) se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (0,0195 g, 0,102 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,047 ml), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,0104 g, 0,0679 mmol) y ácido fórmico (4,7 mg, 0,10 mmol). La reacción se sometió a agitación a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml) y suero salino (2 x 25 ml), después se secó en Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El material así aislado se cristalizó a partir de EtOAc para producir 10,6 mg del producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2,04-2,12 (m, 4 H), 2,99-3,00 (m, 1 H), 3,27-3,32 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 4,49 (m, 1 H), 5,70 (br, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 7,13-7,24 (m, 4 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,97 (br, 1 H). MS (ES⁺): m/z 361,16 [MH⁺].

EJEMPLO 27



3-[1-(1*H*-indol-3-il-carbonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

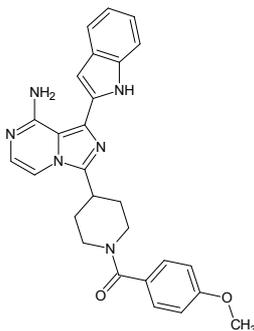
[0347] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 26, excepto por el uso de ácido indol-3-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 476,18 [MH+].

Ejemplo 28

5

3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

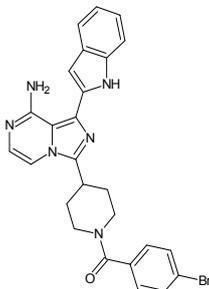
[0348] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 26, excepto por el uso de ácido acético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 375,17 [MH+].

EJEMPLO 29

10

3-[1-(4-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

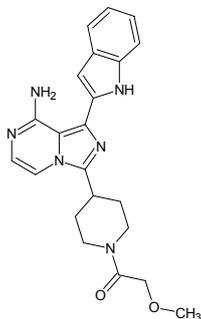
[0349] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 26, excepto por el uso de ácido 4-metoxibenzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 467,27 [MH+].

EJEMPLO 30

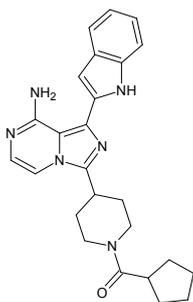
15

3-[1-(4-bromobenzoil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

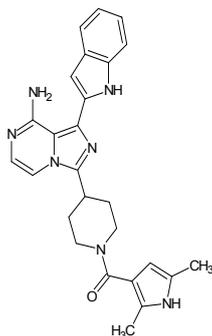
[0350] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 26, excepto por el uso de ácido 4-bromobenzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 515,17 y 517,17 [MH+].

EJEMPLO 31**1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina**

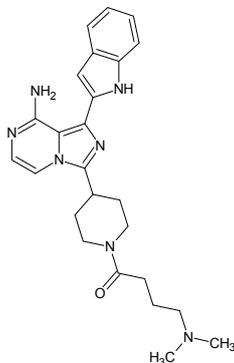
5 [0351] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 2-metoxiacético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 405,10 [MH+].

EJEMPLO 32**3-[1-(ciclopentilcarbonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina**

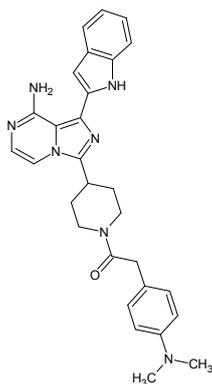
10 [0352] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido ciclopentanocarboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 429,07 [MH+].

EJEMPLO 33**3-{1-[(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)carbonil]piperidin-4-il}-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina**

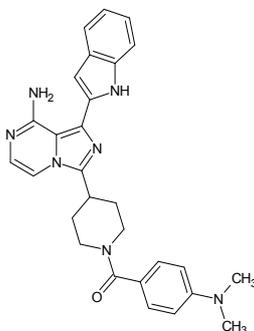
15 [0353] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 2,5-dimetilftalocarboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 454,19 [MH+].

EJEMPLO 34**3-{1-[4-(dimetilamino)butanoil]piperidin-4-il}-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)**

5 [0354] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 4-(dimetilamino)butanoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 446,22 [MH+].

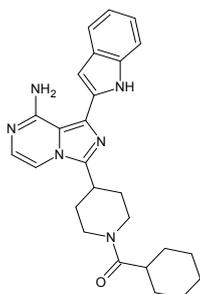
EJEMPLO 35**3-{1-[4-(dimetilamino)fenacil]piperidin-4-il}-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)**

10 [0355] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 4-(dimetilamino)fenilacético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 480,22 [MH+].

Ejemplo 36

3-[1-[4-(dimetilamino)benzoil]piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

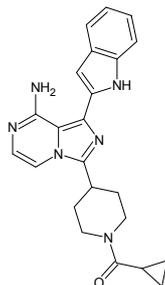
[0356] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 4-(dimetilamino)benzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 480,22 [MH+].

EJEMPLO 37

5

3-[1-(ciclohexilcarbonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

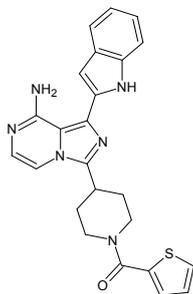
[0357] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 443,20 [MH+].

EJEMPLO 38

10

3-[1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

[0358] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 401,19 [MH+].

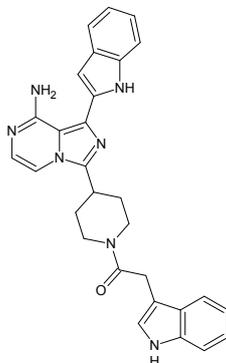
EJEMPLO 39

15

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(2-tienilcarbonil)piperidin-4-il]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

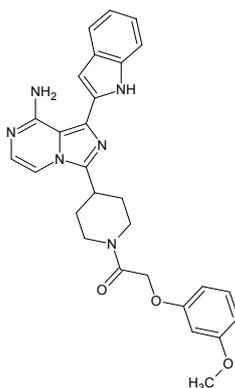
[0359] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 443,22 [MH+].

EJEMPLO 40

3-[1-(1*H*-indol-3-yl-acetil)piperidin-4-yl]-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

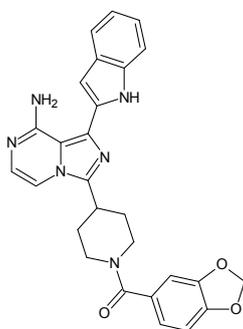
5 [0360] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido indol-3-acético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 490,10 [MH+].

EJEMPLO 41

1-(1*H*-indol-2-yl)-3-{1-[(3-metoxifenoxi)acetil]piperidin-4-yl}imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

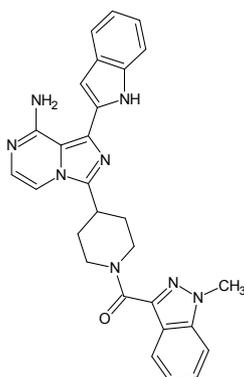
10 [0361] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido (3-metoxifenoxi)acético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 497,11 [MH+].

EJEMPLO 42



3-[1-(1,3-benzodioxol-5-il-carbonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

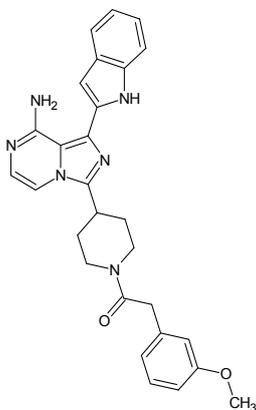
[0362] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 1,3,-benzodioxol-5-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 481,05 [MH+].

EJEMPLO 43

5

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-[(1-metil-1*H*-indazol-3-il)carbonil]piperidin-4-il]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0363] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 1-metil-1*H*-indazol-3-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 491,04 [MH+].

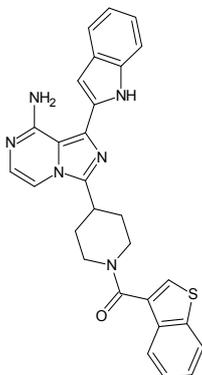
EJEMPLO 44

10

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-[(3-metoxifenil)acetil]piperidin-4-il]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0364] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 3-metoxifenilacético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 481,09 [MH+].

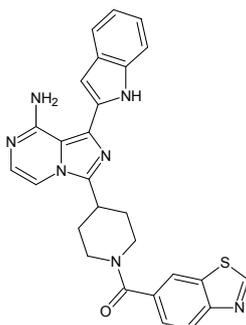
EJEMPLO 45



3-[1-(1-benzotieno-3-il-carbonil)piperidin-4-il]-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

5 [0365] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido benzotiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 493,01 [MH+].

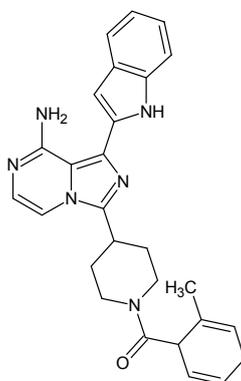
EJEMPLO 46



3-[1-(1,3-benzotiazol-6-il-carbonil)piperidin-4-il]-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina)

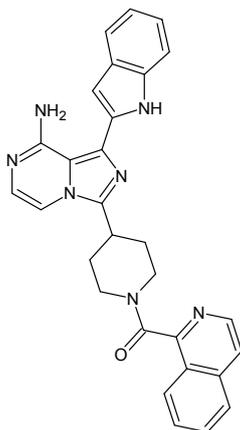
10 [0366] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido benzotiazol-6-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 494,01 [MH+].

EJEMPLO 47



1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-[(2-metilciclohexa-2,5-dieno-1-il)carbonil]piperidin-4-il]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

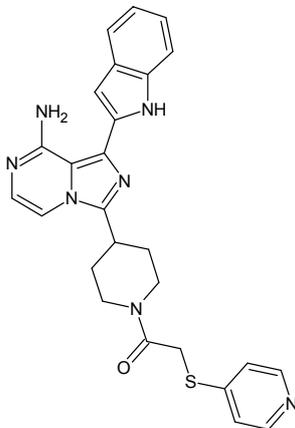
[0367] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 2,-metilciclohexa-2,5-dieno-1-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 453,08 [MH+].

EJEMPLO 48

5

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(isoquinolin-1-il-carbonil)piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0368] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido isoquinolin-1-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 488,01 [MH+].

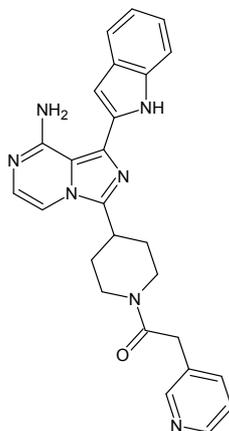
EJEMPLO 49

10

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-[(piridin-4-il-tio)acetil]piperidin-4-il]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

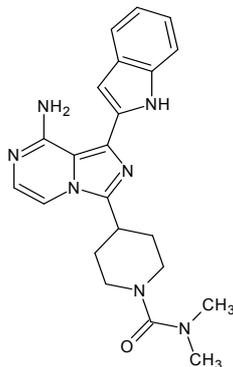
[0369] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido (piridin-4-il-tio)acético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 484,04 [MH+].

EJEMPLO 50

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(piridin-3-il-acetil)piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

5 [0370] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido piridin-3-acético en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 452,07 [MH+].

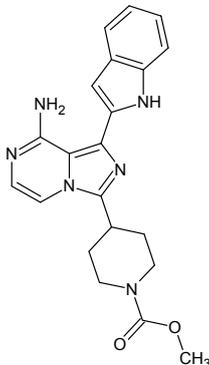
EJEMPLO 51

4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-*N,N*-dimetilpiperidin-1-carbaldehído

10 [0371] Se trató una mezcla de clorhidrato de 1-(1*H*-indol-2-il)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (30,0 mg, 0,0679 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (59,1 μ l, 0,340 mmol) y DMF (1,00 ml) con cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoil (6,23 μ l, 0,0679 mmol) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la HPLC semi-preparatoria para producir el compuesto del título aislado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 8,32 (br. s., 1 H), 7,59-7,66 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H, $J = 8,3$ Hz), 7,15-7,22 (m, 1 H), 7,01-7,10 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 3,82 (d, 2 H, $J = 12,6$ Hz), 3,34-3,42 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 2 H), 2,87 (s, 6 H), 1,95-2,09 (m, 4 H); MS (ES+): m/z 404,14 [MH+].

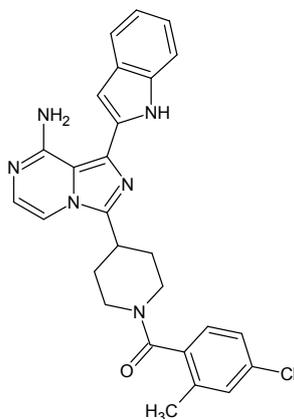
15

EJEMPLO 52

Metil 4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]piperidin-1-carboxilato

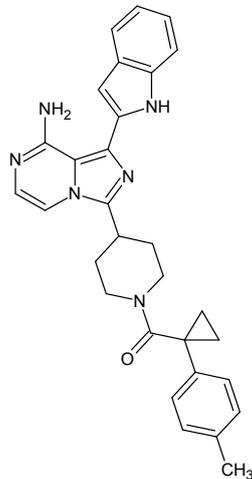
5 [0372] Se trató una mezcla de clorhidrato de 1-(1*H*-indol-2-il)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (30 mg, 0,0679 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (59,1 μ l, 0,340 mmol) y DMF (1 ml) con cloroformato de metilo (5,25 μ l, 0,0679 mmol) y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la HPLC semi-preparatoria para producir el compuesto del título aislado. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm: 8,32 (br. s., 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H, $J = 8,1$ Hz), 7,14-7,22 (m, 1 H), 7,00-7,12 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 4,26 (d, 2 H, $J = 12,9$ Hz), 3,71 (s, 3 H), 3,33-3,37 (m, 1 H), 2,9-3,17 (m, 2 H), 1,85-2,06 (m, 4 H); MS (ES⁺): m/z 391,06 [MH⁺].

10 EJEMPLO 53

3-[1-(4-cloro-2-metilbenzoil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

15 [0373] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 26, excepto por el uso de ácido 4-cloro-2-metilbenzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES⁺): m/z 485,05 [MH⁺].

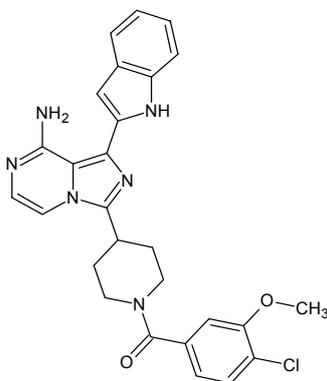
EJEMPLO 54



1-(1*H*-indol-2-il)-3-(1-((1-(4-metilfenil)ciclopropil)carbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

5 [0374] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 1-(4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 491,11 [MH+].

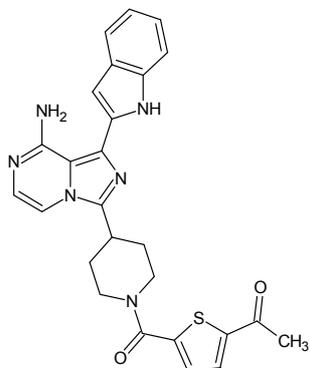
EJEMPLO 55



3-[1-(4-cloro-3-metoxibenzoil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

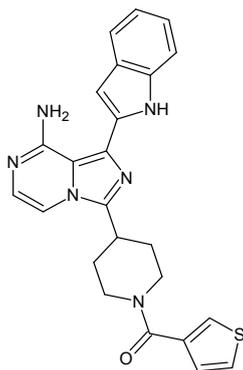
10 [0375] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 501,04 [MH+].

EJEMPLO 56

1-(5-([4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]piperidin-1-yl]carbonil)-2-tienil)etanona

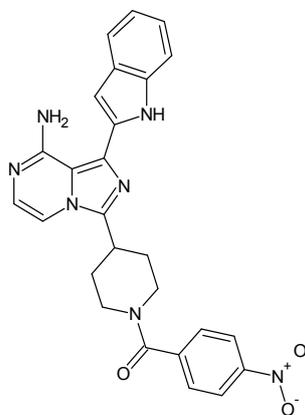
5 [0376] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido acetilfeno-2-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 485,04 [MH+].

EJEMPLO 57

1-(1*H*-indol-2-yl)-3-[1-(3-tienilcarbonil)piperidin-4-yl-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

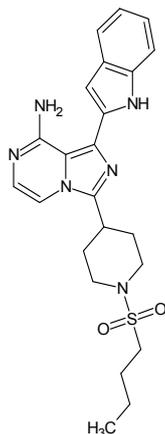
10 [0377] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido tifenó-3-carboxílico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 443,04 [MH+].

EJEMPLO 58



1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(4-nitrobenzoi)l)piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0378] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 26**, excepto por el uso de ácido 4-nitrobenzoico en lugar de ácido fórmico. MS (ES+): m/z 482,07 [MH+].

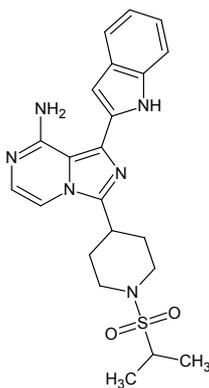
EJEMPLO 59

5

3-[1-(butilsulfonil)piperidin-4-il]-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0379] Se trató una solución de clorhidrato de 1-(1*H*-indol-2-il)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina (33,23 mg, 0,075 mmol) en DMF (1 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,3 mmol) y una solución de cloruro de butanosulfonilo (9,42 mg, 0,0602 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla se dejó agitándose a temperatura durante 1 hora, sometándose a continuación a HPLC de masa preparatoria para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz – DMSO-d₆) δ 0,91 (t, 3 H), 1,40 – 1,45 (m, 2 H), 1,66 – 1,69 (m, 2 H), 1,86 – 1,90 (m, 2 H) 2,04 – 2,09 (m, 2 H) 3,02 – 3,11 (m, 5 H) 3,73 – 3,77 (m, 2 H), 6,47 (bs, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,00 – 7,05 (m, 1 H) 7,09 – 7,12 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1 H). MS (ES+): m/z: 453,24 [MH+].

10

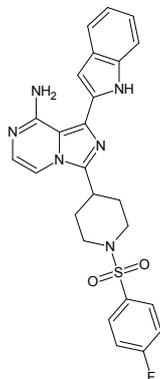
EJEMPLO 60

15

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

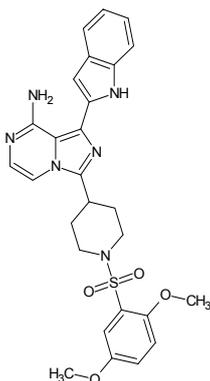
[0380] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de isopropano-2-sulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 439,27 [MH+].

EJEMPLO 61

3-(1-[4-fluorofenil]sulfonil)piperidin-4-il)-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

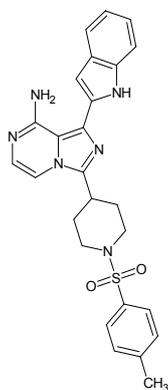
5 [0381] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de isopropano4-fluorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 491,15 [MH+].

EJEMPLO 62

3-(1-[2,5-dimetoxifenil]sulfonil)piperidin-4-il)-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

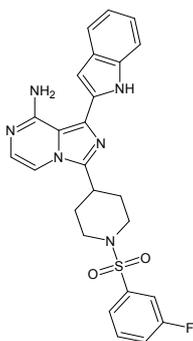
10 [0382] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 533,17 [MH+].

EJEMPLO 63



1-(1*H*-indol-2-il)-3-{1-[(4-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il}imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

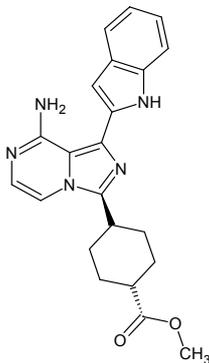
[0383] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 487,94 [MH+].

EJEMPLO 64

5

3-{1-[3-fluorofenil)sulfonil]piperidin-4-il}-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

[0384] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 491,92 [MH+].

EJEMPLO 66

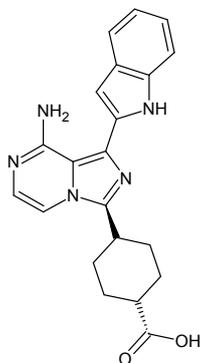
10

Metil *trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato

[0385] Partiendo de *trans*-metil 4-(8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxilato, se preparó el compuesto del título de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para el **EJEMPLO 10**. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): □ 11,42 (br s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,30–6,90 (m, 3 H), 6,63 (br s, 1 H), 6,44 (br s, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,18 (m, 1 H), 2,44 (m, 1 H), 2,03 (m, 4 H), 1,80–1,50 (m, 4 H). MS (ES+): m/z 390,28 [MH+].

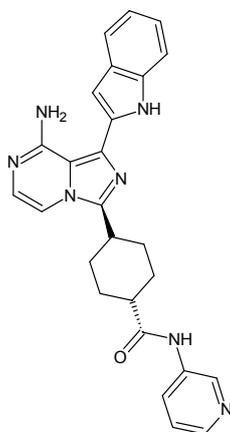
15

EJEMPLO 67

**trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexanocarboxílico**

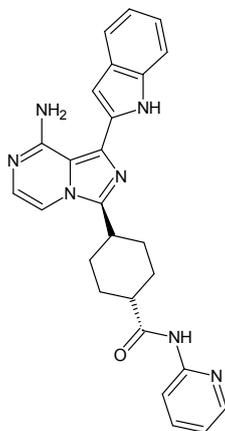
[0386] Se sometió a agitación una mezcla de 37% HCl (30 ml) y metil *trans*-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexanocarboxilato (500 mg, 1,28 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. Acto seguido, se concentró la mezcla reactiva *al vacío*, y el residuo se lavó con éter dietílico (3 x 10 ml), acetato de etilo (2 x 10 ml) y, a continuación, con acetonitrilo (10 ml) en agua helada para producir 0,3 g del producto deseado. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): □ 12,15 (br s, 1 H), 11,69 (s, 1 H), 8,45 (br s, 2 H), 7,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,0, 0,4 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 3,27 (td, *J* = 11,6, 3,2, 3,2 Hz, 1 H), 2,33 (td, *J* = 10,8, 3,2, 3,2 Hz, 1 H), 2,05 (m, 4 H), 1,73 (m, 2 H) y 1,58 (mz, 2 H). MS (ES⁺): *m/z* 376,05 [MH⁺].

EJEMPLO 68

**trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)-N-piridin-3-yl-ciclohexanocarboxamida**

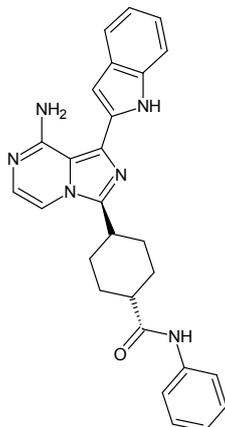
[0387] Se trató una suspensión de 3-aminopiridina (40 mg, 0,43 mmol) en tolueno (1,3 ml) con una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (0,3 ml, 0,60 mmol). Transcurridos 25 min, la solución resultante se trató con metil *trans*-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexanocarboxilato (30 mg, 0,08 mmol), sometiéndose la mezcla a agitación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se agitó la mezcla con 2 M NaOH (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) durante 10 min, separándose acto seguido la fase orgánica y extrayéndose la fase acuosa con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y suero salino (20 ml), secándose a continuación en Na₂SO₄ y concentrándose *al vacío* para dar el producto en bruto que se sometió a HPLC de masa preparatoria para crear el producto deseado puro. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): □ 11,45 (br s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 8,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,15–7,00 (m, 3 H), 6,65 (s, 1 H), 6,42 (br s, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 2,15–1,95 (m, 4 H), y 1,85–1,65 (m, 4 H). MS (ES⁺): *m/z* 452,17 [MH⁺].

EJEMPLO 69

***trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)-*N*-piridin-2-ylciclohexanocarboxamida**

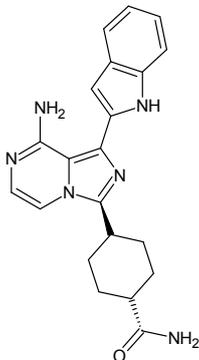
5 [0388] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 68, excepto por el uso de 2-aminopiridina en lugar de 3-aminopiridina. MS (ES+): m/z 452,17 [MH+].

EJEMPLO 70

***trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)-*N*-fenilciclohexano carboxamida**

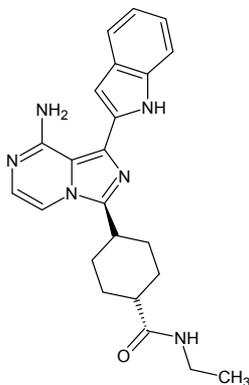
10 [0389] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 68, excepto por el uso de anilina en lugar de 3-aminopiridina. MS (ES+): m/z 451,16 [MH+].

EJEMPLO 71

**trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexanocarboxamida**

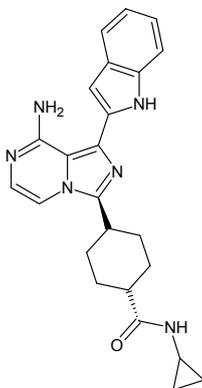
5 [0390] Se añadieron *trans*-4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxamida (40 mg, 0,10 mmol),
 ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-borónico (33 mg, 0,12 mmol), y carbonato sódico (33 mg, 0,31 mmol) a DME:agua
 (5:1) (2 ml), desgasificándose la mezcla con argón durante 10 minutos. A continuación se añadió
 tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (8 mg, 0,007 mmol) y la mezcla reactiva se calentó al microondas a 110 °C durante 1 hora.
 La mezcla se concentró *al vacío*, se recogió en DMSO, y se purificó mediante HPLC de masa preparatoria para crear el
 10 producto deseado. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): □ 11,50 (br s, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 0,4 Hz, 1
 H), 7,25 (br s, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,08–7,00 (m, 2 H), 6,70 (br s, 1 H), 6,69 (br s, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,10–1,80
 (m, 4 H) y 1,65 (m, 4 H). MS (ES+): *m/z* 375,17 [MH⁺].

EJEMPLO 72

**trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)-*N*-etilciclohexanocarboxamida**

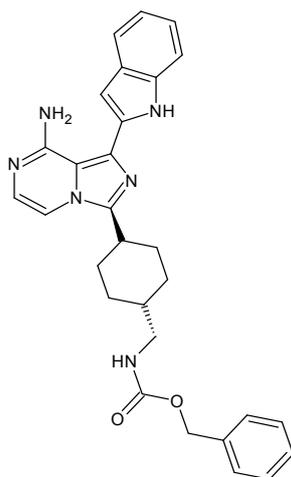
15 [0391] Se añadieron clorhidrato de etilamina (30 mg, 0,37 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-
 tetrametiluronio (35 mg, 0,1 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (80 □□, 0,53 mmol) a una solución de ácido *trans*-4-(8-amino-
 1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)ciclohexanocarboxílico (25 mg, 0,07 mmol) en DMF anhidro (2 ml). Una vez
 20 completada la reacción (según monitorización con LCMS), la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de
 bicarbonato sódico (10 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se filtró con acetonitrilo (3 x 10 ml) frío
 para producir 13 mg del producto deseado. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): □ 11,41 (br s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 4,0, 4,0 Hz, 1 H),
 7,69 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 4,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,12 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,08–7,00
 (m, 2 H), 6,63 (m, 1 H), 6,43 (br s, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 3,07 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 1,84 (m, 2 H), 1,66 (m, 4 H)
 y 1,02 (t, *J* = 4,0 Hz, 3 H). MS (ES+): *m/z* 403,09 [MH⁺].

EJEMPLO 73

**trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)-N-ciclopropilciclohexanocarboxamida**

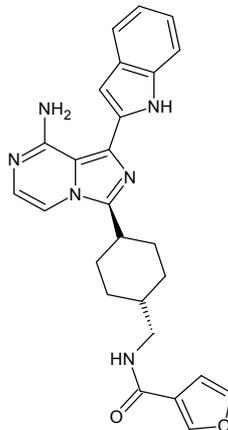
5 [0392] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 72**, excepto por el uso de ciclopropilamina en lugar de etilamina. MS (ES+): m/z 415,22 [MH+].

EJEMPLO 74

**Bencil {[trans-4-(8-amino-1-(1H-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil}carbamato**

10 [0393] Se desgasificó tres veces una mezcla de bencil {[trans-4-(8-amino-1-yodoimidazo[1,5-a]pirazin-3-
 15 il)ciclohexil]metil}carbamato (1 g, 0,00180 mol), ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-borónico (0,517 g, 0,00198 mol), 1,2-dimetoxietano (7,7 ml), agua (1,4 ml, 0,081 mol) y carbonato de cesio (1,17 g, 0,00360 mol) para tratarla a continuación con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (200 mg, 0,0002 mol) y desgasificándose otra vez más. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante la noche y, a continuación, se diluyó con EtOAc (40 ml), y se lavó con agua (2 x 30 ml) y suero salino (20 ml), después se secó en Na₂SO₄ y se concentró *al vacio*. El producto en bruto así aislado se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyéndose con hexano → EtOAc:hexano 5% 2 M NH₃ en MeOH 1:1:0,05 para producir el compuesto deseado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,13-1,22 (m, 2 H), 1,75-1,86 (m, 2 H), 1,94-1,97 (m, 2 H), 2,11-2,13 (m, 2 H), 2,86 (m, 1 H), 3,12-3,16 (m, 2 H), 4,82 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 5,69 (br, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 7,13-7,15 (m, 2 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 7,32-7,38 (m, 5 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 9,09 (br, 1 H). MS (ES+): m/z 495 [MH+].

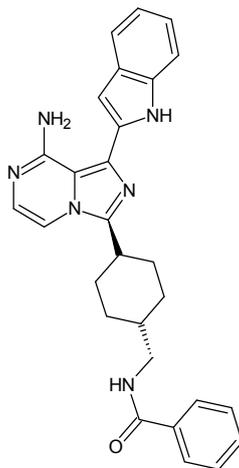
EJEMPLO 75



***N*-[[*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il]ciclohexil]metil]-3-furamida**

5 [0394] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido 2-furoico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 455,20 [MH+].

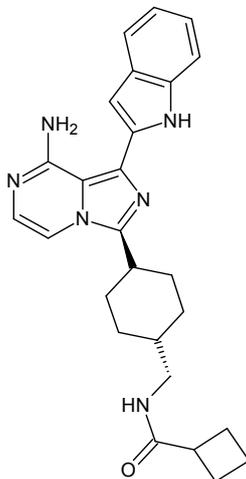
EJEMPLO 76



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metil]benzamida**

10 [0395] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido benzoico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 465,25 [MH+].

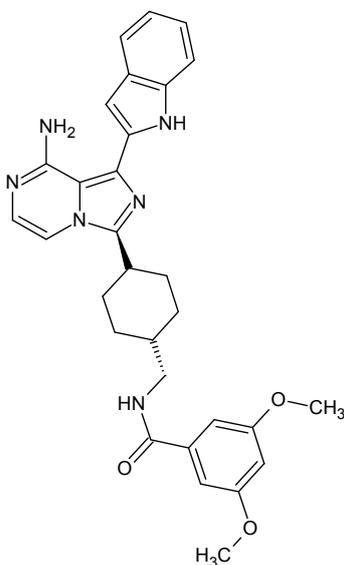
EJEMPLO 77



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil]ciclobutanocarboxamida**

5 [0396] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 443,25 [MH+].

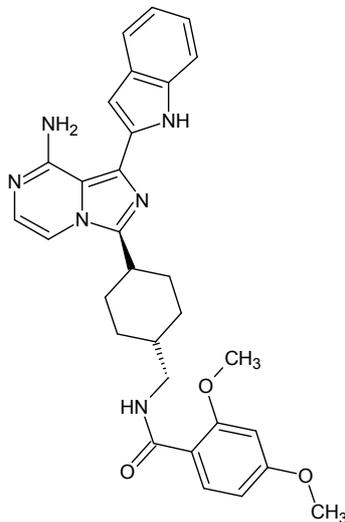
EJEMPLO 78



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil]-3,5-dimetoxibenzamida**

10 [0397] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido 3,5-dimetoxibenzoico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 525,35 [MH+].

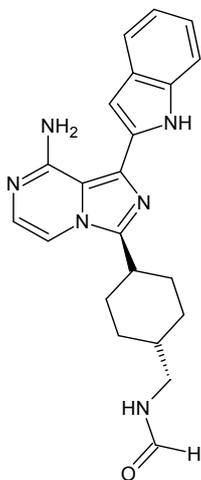
EJEMPLO 79



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil]-2,4-dimetoxibenzamida**

5 [0398] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido 2,4-dimetoxibenzoico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 525,33 [MH+].

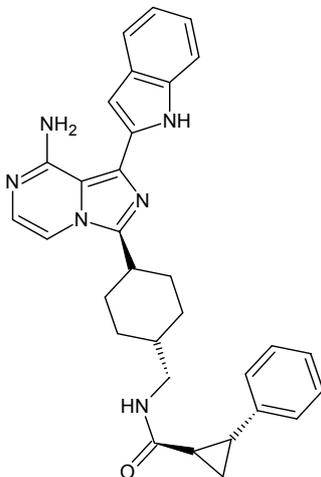
EJEMPLO 80



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil]formamida**

10 [0399] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido fórmico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 389,10 [MH+].

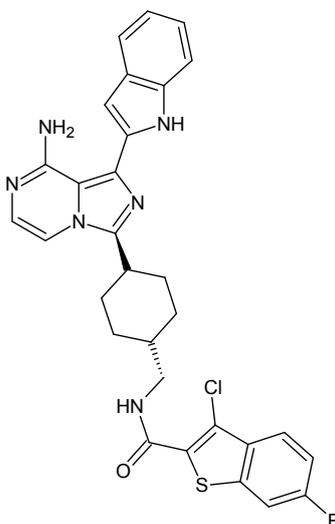
EJEMPLO 81



(1R,2R)-N-[[*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]ciclohexil]metil]-2-fenilciclopropanocarboxamida

- 5 [0400] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido (1R,2R)-2-fenilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 505,30 [MH+].

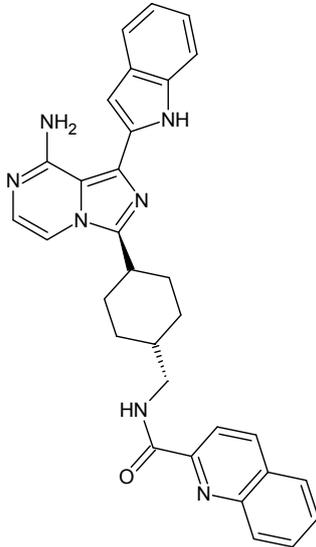
EJEMPLO 82



- 10 **N-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl)ciclohexil]metil]-3-cloro-6-fluorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida**

[0401] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido 3-cloro-6-fluorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 573,35 y 575,31 [MH+].

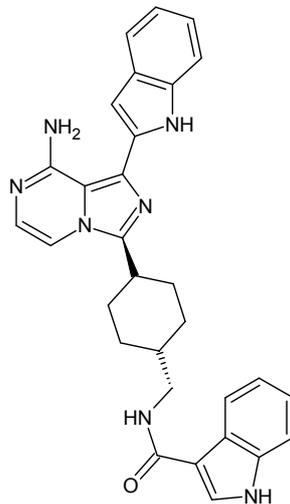
EJEMPLO 83



***N*-[[*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]ciclohexil]metil]isoquinolina-2-carboxamida**

5 [0402] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido isoquinolin-2-carboxílico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 516,40 [MH+].

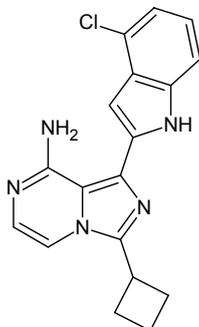
EJEMPLO 84



***N*-[[*trans*-4-[8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-yl]ciclohexil]metil]indol-3-carboxamida**

10 [0403] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido indol-3-carboxílico en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 505,46 [MH+].

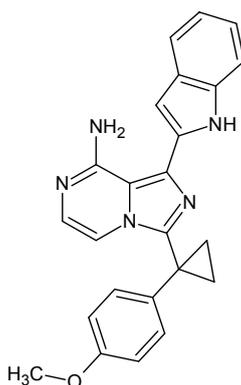
EJEMPLO 85



1-(4-cloro-1H-indol-2-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

- 5 [0404] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 2**, excepto por el uso de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-cloro-1H-indol-2-borónico en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-2-borónico. ¹H NMR (400 MHz – DMSO-d₆) δ 1,91 – 1,98 (m, 1 H), 2,08 – 2,15 (m, 1 H), 2,42 – 2,46 (m, 4 H), 3,97 – 4,00 (m, 1 H), 6,42 (bs, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,09 – 7,14 (m, 3 H), 7,43 – 7,47 (m, 2 H) y 11,83 (bs, 1 H). MS (ES⁺): m/z 338,26 [Me⁺].

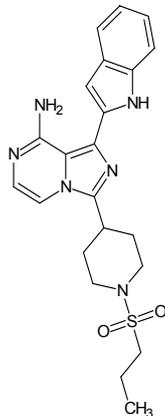
EJEMPLO 86



- 10 1-(1H-indol-2-il)-3-[1-(4-metoxifeonil)ciclopropil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

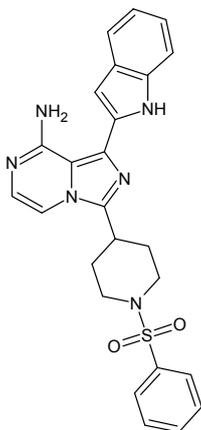
- 15 [0405] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 2**, excepto por el uso de ácido 4-metoxifenilciclopropanocarboxílico en lugar de ácido ciclobutanocarboxílico. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) □ ppm 1,46 (s, 2 H), 1,58 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,78 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 5,13 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,15 (t, J = 7,52 Hz, 1 H), 7,23 (s, 2 H), 7,44 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,07 Hz, 1 H) y 9,36 (br. s., 1 H). MS (ES⁺): m/z 396,15 [MH⁺].

EJEMPLO 87

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(propilsulfonil)piperidin-4-il]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

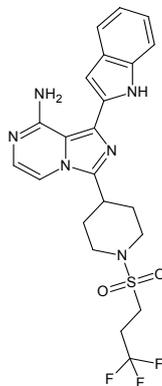
5 [0406] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de propano-2-sulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 439,06 [MH+].

EJEMPLO 88

1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

10 [0407] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 4-bencenosulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 473,29 [MH+].

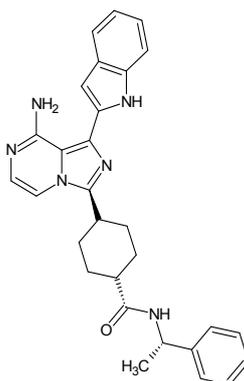
EJEMPLO 89



1-(1*H*-indol-2-yl)-3-{1-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfonyl]piperidin-4-yl}imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

5 [0408] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonylo en lugar de cloruro de butanosulfonylo. MS (ES+): m/z 493,19 [MH+].

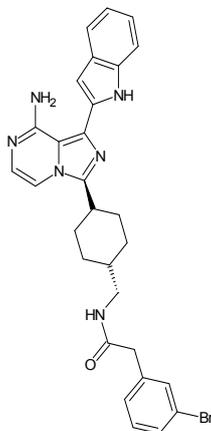
EJEMPLO 90



***trans*-3-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-yl)imidazo[1,5-a]pirazin-3-yl)-*N*-[(1*S*)-1-feniletill]-ciclohexanocarboxamida**

10 [0409] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 72**, excepto por el uso de (1*S*)-1-feniletanamina en lugar de ciclopropilamina. MS (ES+): m/z 479,11 [MH+].

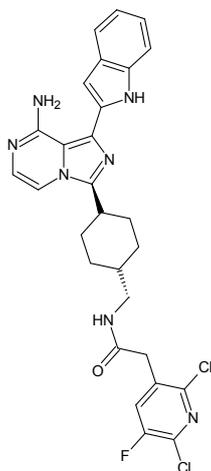
EJEMPLO 91



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metil](3-bromofenil)acetamida**

5 [0410] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido 3-bromofenilacético en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 557,21 y 559,20 [MH+].

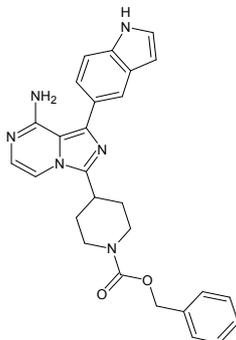
EJEMPLO 92



***N*-[[*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-il)ciclohexil]metil](2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)acetamida**

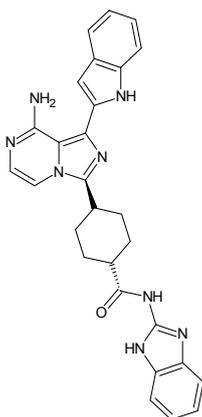
10 [0411] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 22**, excepto por el uso de ácido (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)acético en lugar de ácido acético. MS (ES+): m/z 522,21 [MH+].

EJEMPLO 93

Bencil 4-[8-amino-1-(1*H*-indol-5-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]piperidin-1-carboxilato

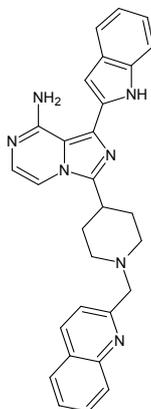
5 [0412] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 24**, excepto por el uso de ácido indol-5-borónico en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-borónico. MS (ES+): m/z 494,97 [MH⁺].

EJEMPLO 94

*trans*-4-(8-amino-1-(1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-*N*-bencimidazol-2-il-ciclohexanocarboxamida

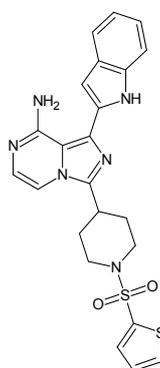
10 [0413] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 68**, excepto por el uso de 2-aminobencimidazol en lugar de 3-aminopiridina. MS (ES+): m/z 490,97 [MH⁺].

EJEMPLO 95

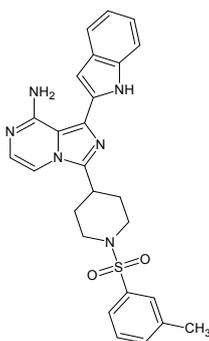


1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(quinolin-2-il-metil)piperidin-4-il-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina

5 [0414] Una solución de clorhidrato de 1-(1*H*-indol-2-il)-3-piperidin-4-il-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina (30 mg, 0,09 mmol), 2-formilquinolina (17 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (0,019 ml, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (5,7 mg, 0,090 mmol) y se calentó al microondas a 300 vatios, a 120 °C durante 20 min. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en metanol cargado en un cartucho SCX de intercambio iónico, eluyéndose a continuación con 1 M NH₄OH en metanol. El material semipuro así obtenido se sometió entonces a HPLC semi-preparatoria para crear el producto deseado. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8 ppm 2,13 - 2,33 (m, 4 H), 2,90 (t, J = 10,86, 9,60 Hz, 2 H), 3,47 (d, J = 10,11 Hz, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 8,08, 7,07 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 3 H), 7,69 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 8,34, 6,82 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) y 839 (d, J = 8,59 Hz, 1 H). MS (ES⁺): m/z 474,23 [MH⁺].

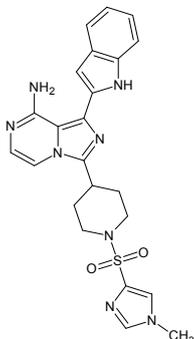
EJEMPLO 96**1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(2-tienilsulfonil)piperidin-4-il-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina**

15 [0415] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de tiofeno-2-sulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES⁺): m/z 479,16 [MH⁺].

EJEMPLO 97**1-(1*H*-indol-2-il)-3-[1-(3-metilfenil)sulfonil]piperidin-4-il-imidazo[1,5-*a*]pirazin-8-amina**

20 [0416] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de 3-metilbencenosulfanilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES⁺): m/z 487,94 [MH⁺].

EJEMPLO 98

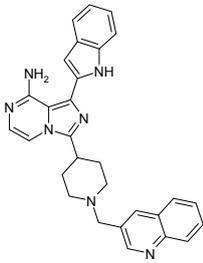
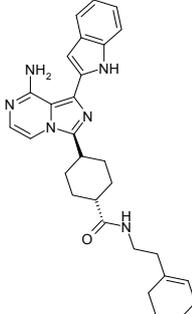
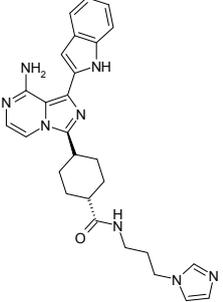
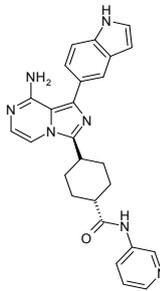
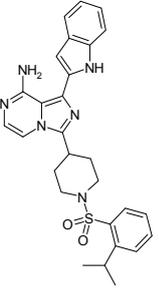
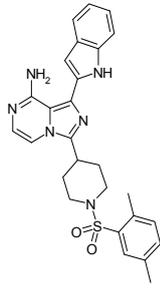
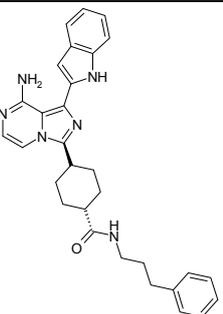
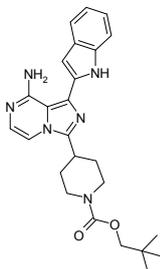

1-(1*H*-indol-2-il)-3-{1-[(1-metil-1*H*-indazol-4-il)sulfonil]piperidin-4-il}imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina

5 [0417] Preparado de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para el **EJEMPLO 59**, excepto por el uso de cloruro de metil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de butanosulfonilo. MS (ES+): m/z 477,20 [MH+].

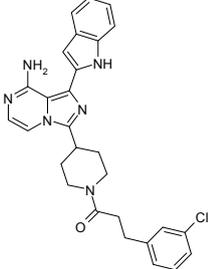
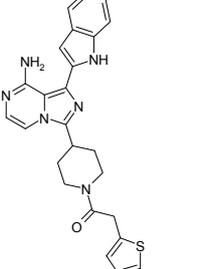
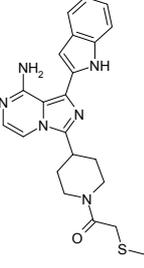
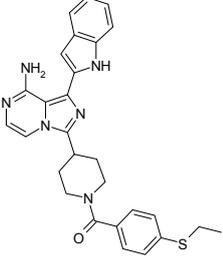
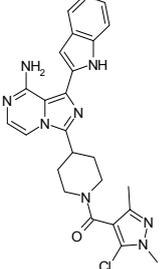
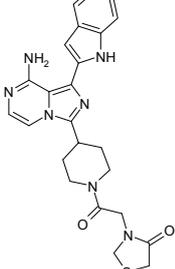
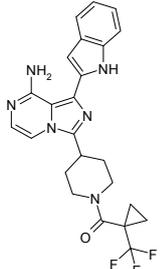
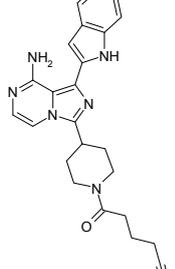
[0418] Los siguientes ejemplos fueron preparados de acuerdo con los procedimientos análogos a los descritos anteriormente, usando cuando fuera necesario los procedimientos químicos publicados en la literatura.

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
99		500,93 502,91	100		433,06
101		433,02	102		404,96

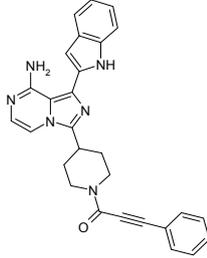
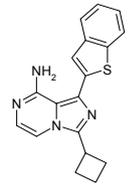
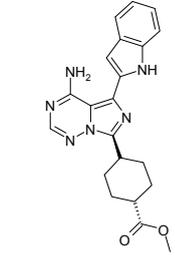
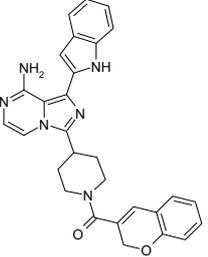
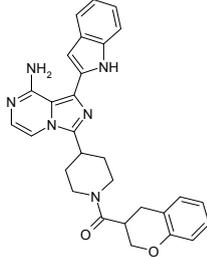
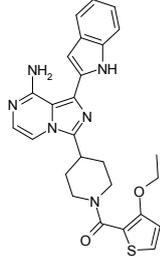
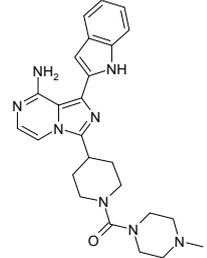
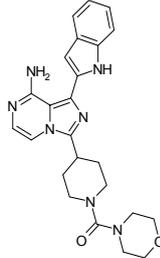
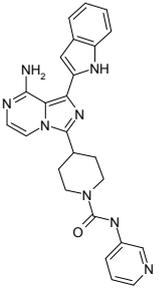
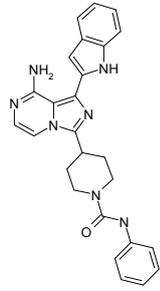
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
103		474,23	104		483,00
105		483,27	106		452,04
107		514,92	108		500,89
109		492,92	110		447,01

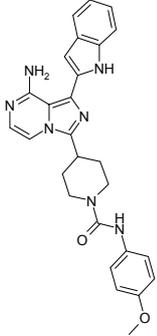
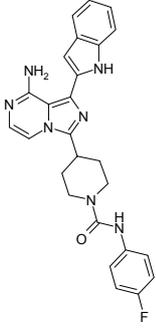
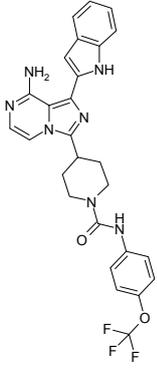
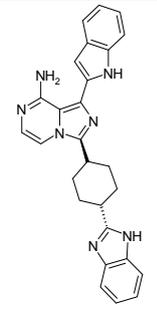
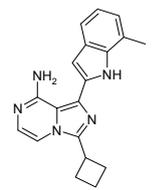
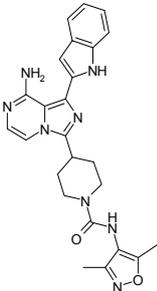
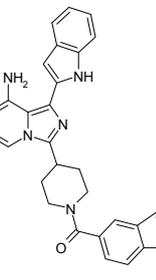
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
111		498,93 500,90	112		456,90
113		420,97	114		496,91
115		488,91	116		475,91
117		468,84	118		426,99

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
119		461,00	120		320,86
121		391,23	122		490,97
123		493,18	124		487,09
125		459,01	126		446,15
127		452,98	128		451,97

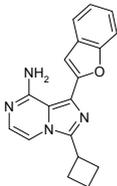
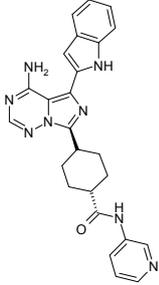
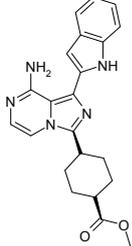
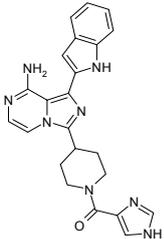
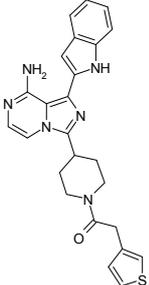
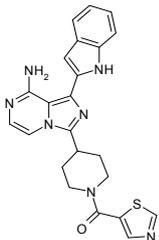
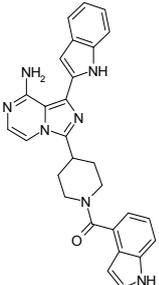
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
129		481,95	130		470,00
131		535,91			
133		448,02	134		318,03
135		470,96	136		475,92

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
137		475,92	138		457,08
139		426,92	140		521,03 523,08
141		427,05	142		457,02
143		444,20	144		425,91
145		376,98	146		337,97 339,92

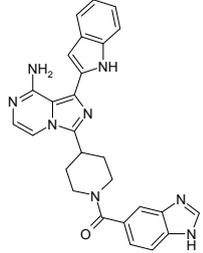
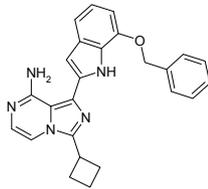
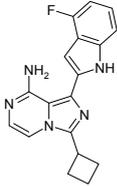
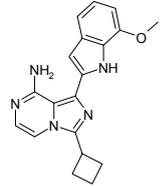
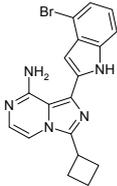
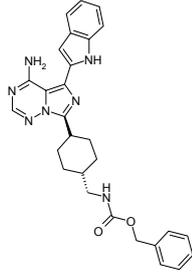
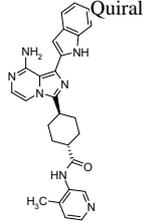
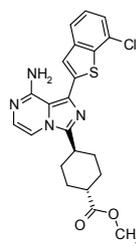
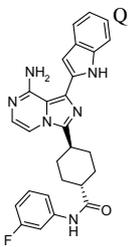
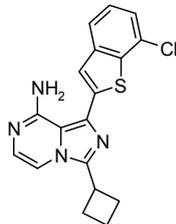
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
147		304,95	148		452,95
			150		389,83
151		426,97	152		456,79
153		443,97	154		475,94

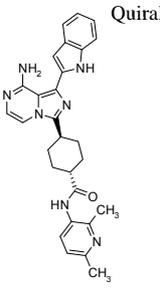
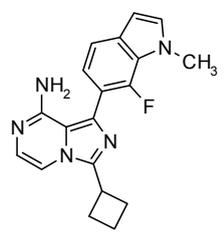
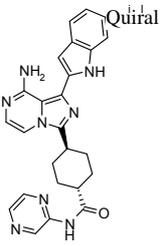
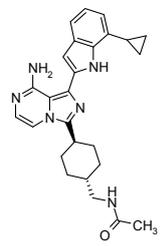
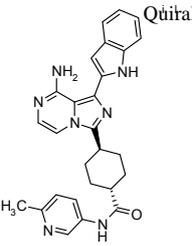
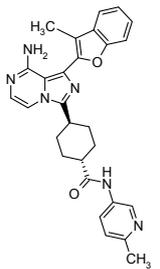
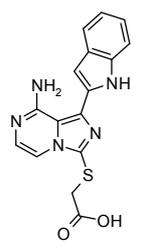
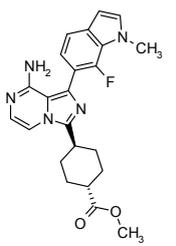
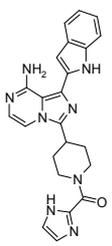
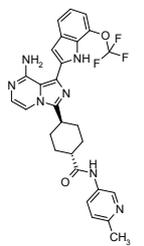
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
155		492,76	156		475,85
157		460,13	158		375,98
159		466,97	160		451,98
			162		405,02
163		433,18	164		532,90

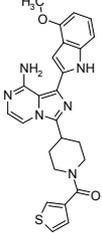
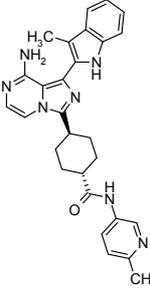
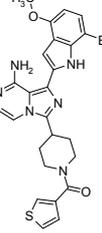
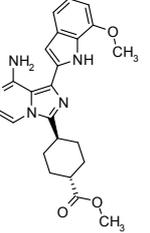
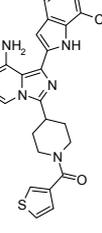
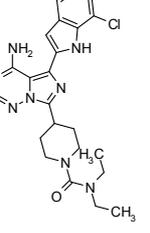
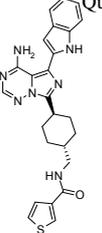
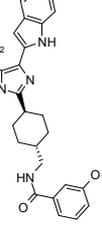
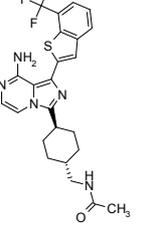
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
165		476,95	166		410,02
167		321,92	168		333,87
169		381,83 383,72	170		495,97
171	 Quiral	465,96	232		440,89 442,86
172	 Quiral	468,84 470,50	233		354,74 356,98

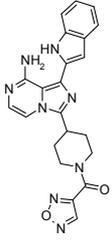
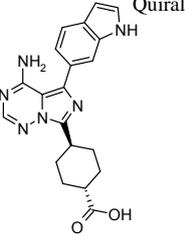
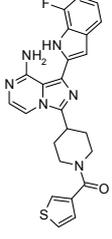
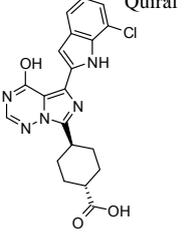
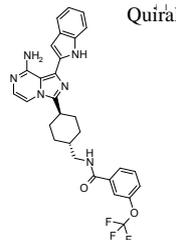
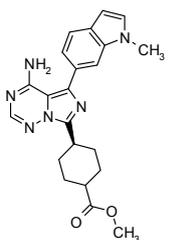
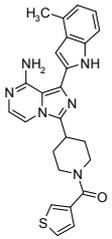
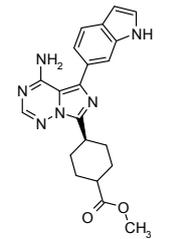
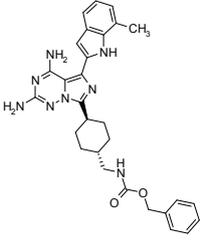
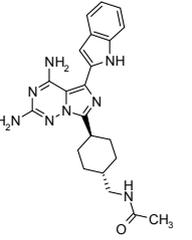
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
173	<p>Quiral</p> 	480,20	234		335,84
174	<p>Quiral</p> 	452,97	235		442,96
175	<p>Quiral</p> 	466,20	236		480,98
176		339,92	237		421,83
177		426,91	238		549,91

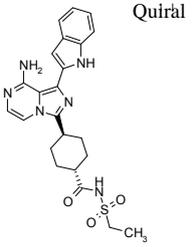
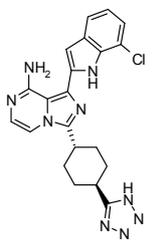
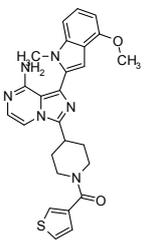
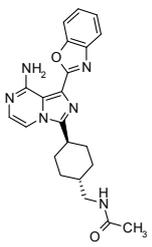
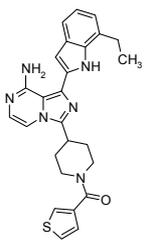
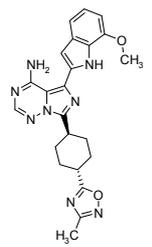
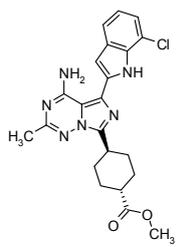
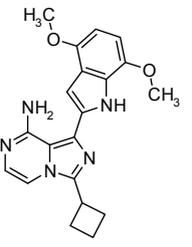
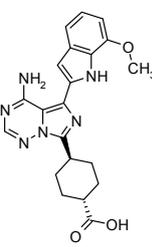
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
178		472,62	239		480,02
179		550,68 552,50	240		419,89
180		456,63	241		467,92
181		471,89			
182		523,93	243		487,97

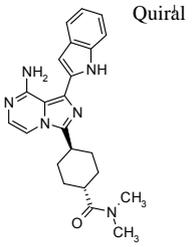
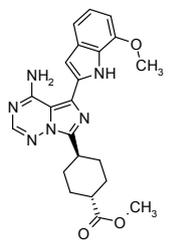
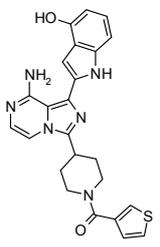
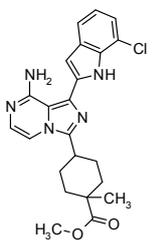
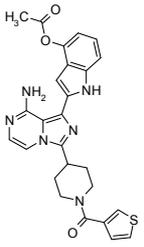
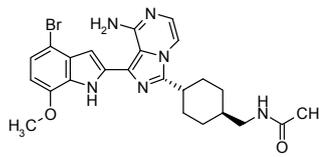
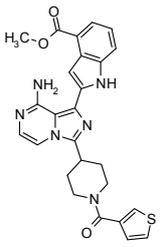
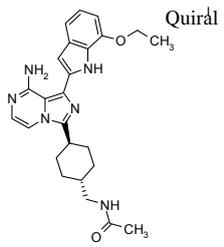
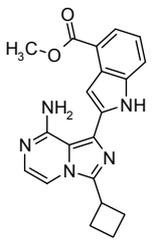
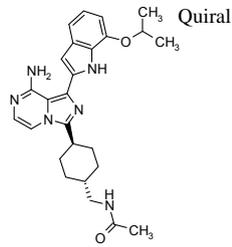
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
188		428,88	249		376,99
189		460,66	250		412,06 414,03
191		548,72	251		404,96
192		456,86	252		391,01
193		525,25	253		419,12

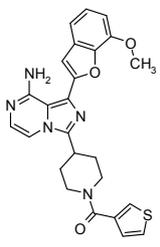
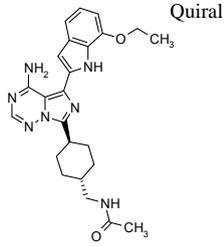
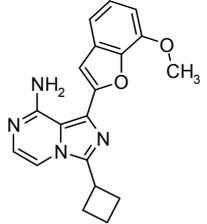
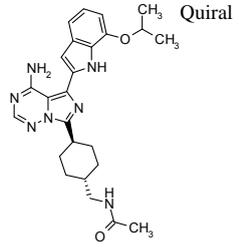
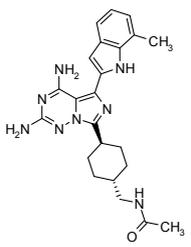
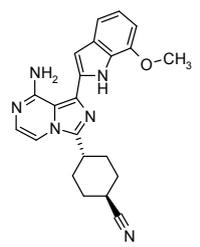
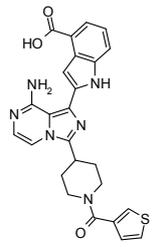
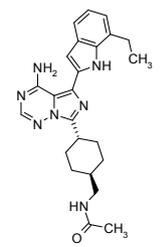
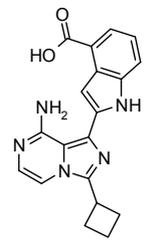
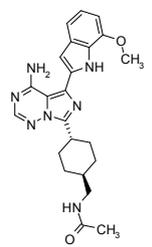
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
194	 <p>Quiral</p>	467,21	254		434,04
195		486,96	255		405,03
196		470,97	256		445,01
			257		438,94 440,89
199		363,89	258		406,98 406,99

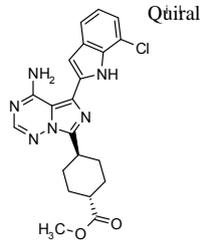
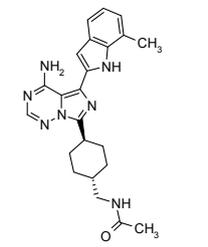
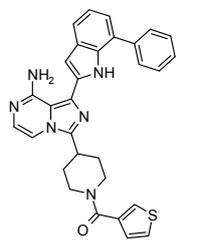
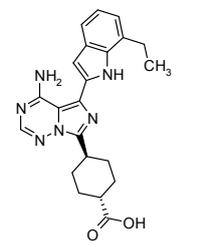
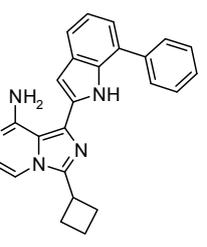
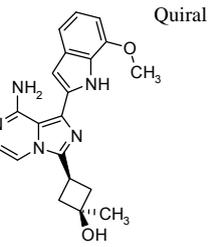
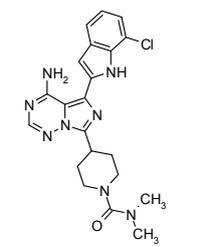
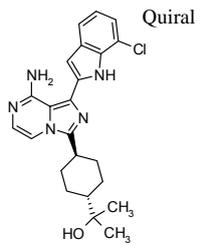
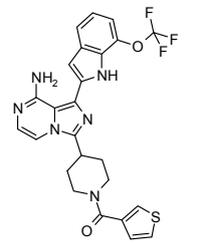
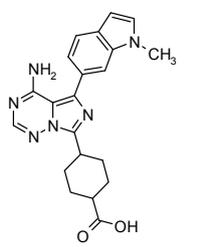
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
199	 <p>Quiral</p>	403,07	259		421,00
200		458,97	260		437,93 439,95
201		500,96	261		511,21 513,14
202		500,94	262	 <p>Quiral</p>	447,03
203		362,03	263	 <p>Quiral</p>	461,05

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
204		473,95	264		447,99
205		335,06	265		462,00
206		433,07	266		387,20
207		486,96	267		432,06
208		348,02	268		434,02 434,06

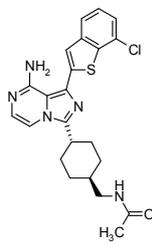
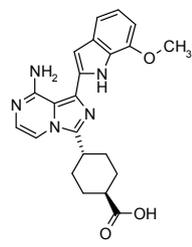
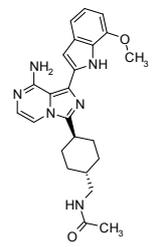
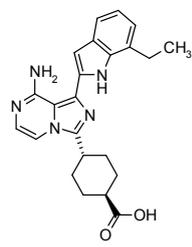
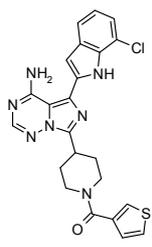
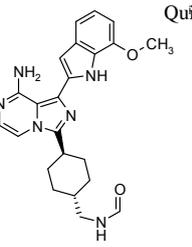
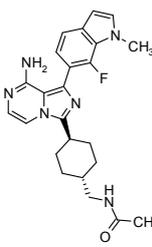
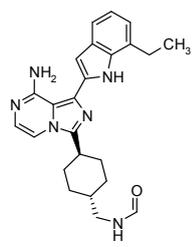
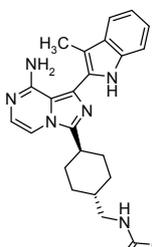
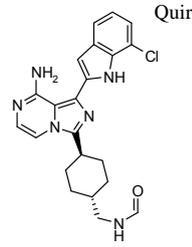
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
214	 <p>Quiral</p>	425,17 427,06	274		418,09
215		518,83	275		405,03
216		379,87	276	 <p>Quiral</p>	363,98
217		439,19	277	 <p>Quiral</p>	423,97 425,99
218		526,77	278		391,01

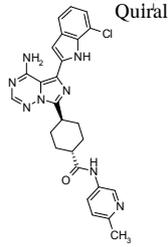
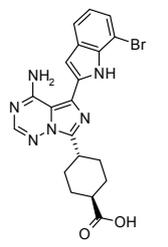
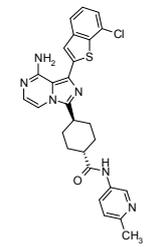
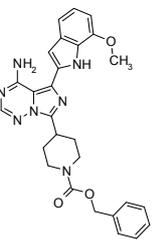
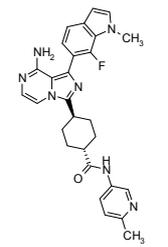
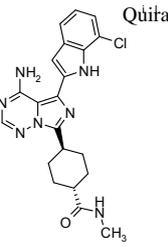
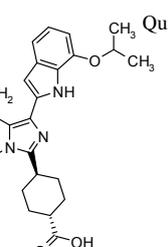
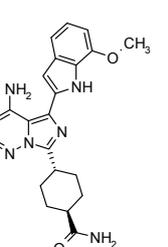
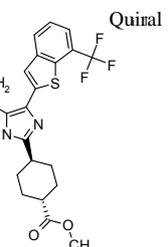
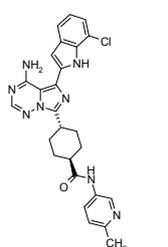
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
219		483,04	279		460,94
220		520,89	280		421,00
221		436,98 438,94	281		435,03
222		425,93	282		485,32
223		411,13 413,02	283		510,38

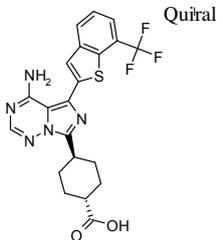
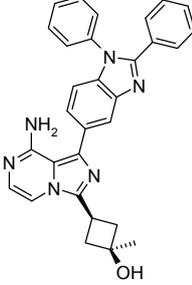
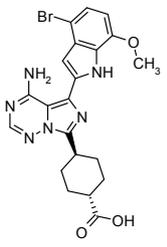
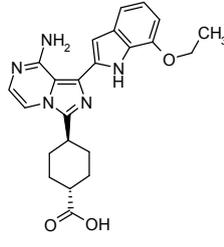
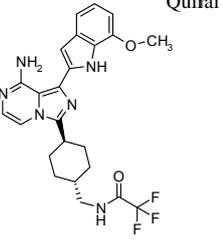
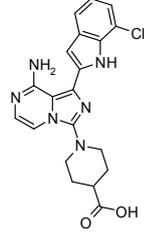
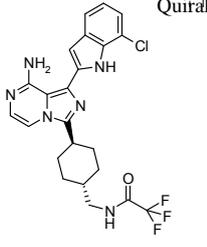
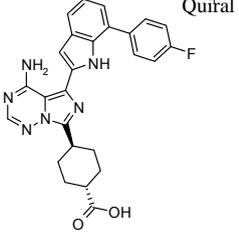
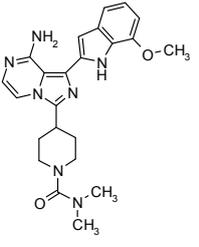
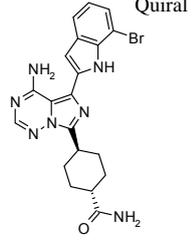
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
224		453,99	284		406,29
225		433,02	285		404,21
226		479,85	286		420,53
227		434,95	287		417,29
228		417,21	288		423,29

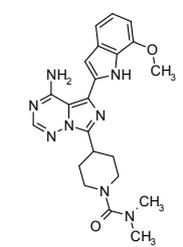
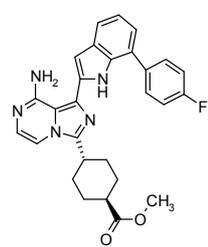
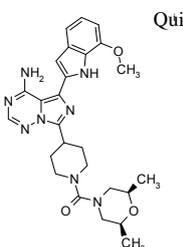
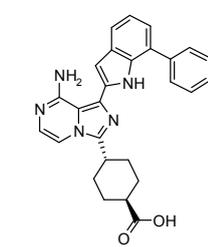
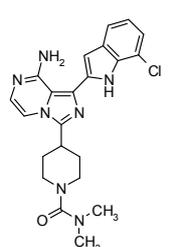
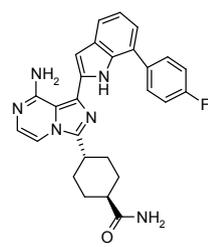
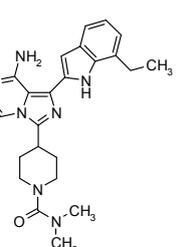
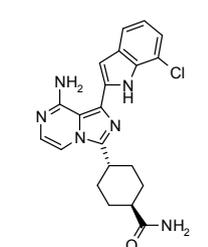
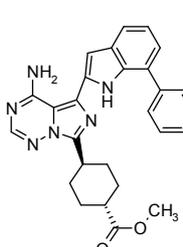
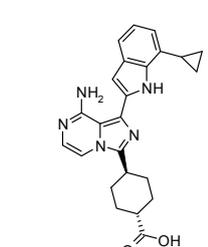
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
229	 <p>Quiral</p>	500,99 502,88	289		455,11 457,09
230		516,91 518,90	290		497,93
231		498,02	291	 <p>Quiral</p>	424,04 425,99
292	 <p>Quiral</p>	434,08	333		406,35 406,42
293	 <p>Quiral</p>	475,89	334		501,31

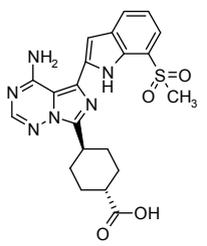
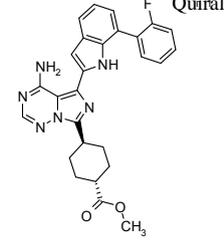
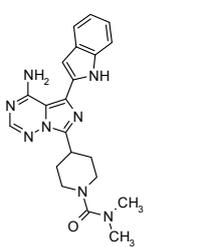
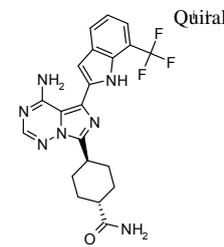
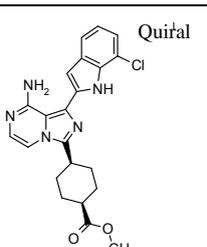
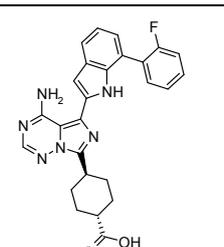
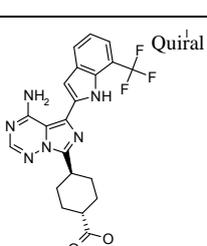
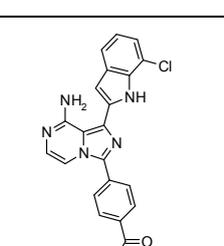
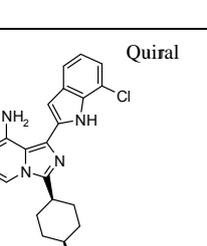
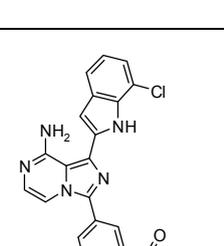
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
294	 Quiral	461,94	335		487,44
295		485,14 487,10	336		420,15 420,18
296	 Quiral	491,18	337		411,06 413,07
297	 Quiral	488,63	338	 Quiral	471,35
298	 Quiral	434,08	339	 Quiral	454,07 456,03

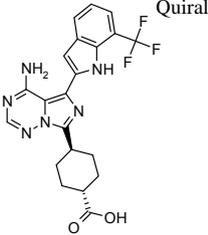
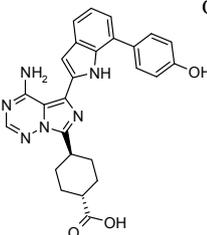
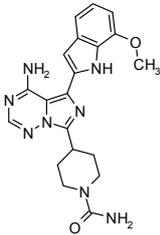
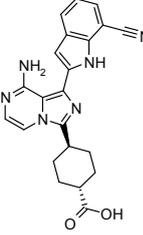
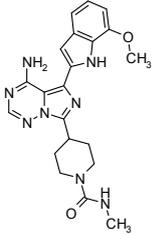
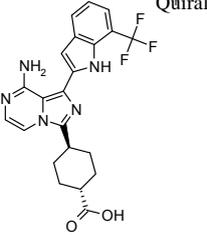
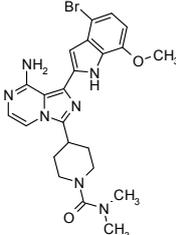
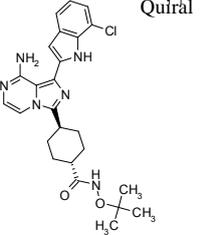
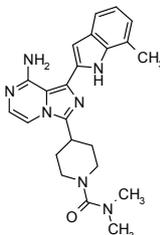
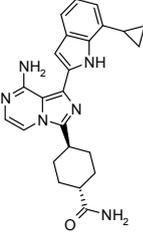
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
299		435,10	340		484,44
300	Quiral 	505,10	341		470,41
301		438,00	342		469,46
302		432,02	343		409,35
303		467,30	344		416,17

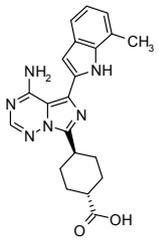
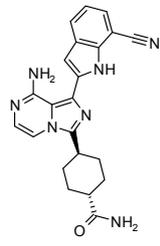
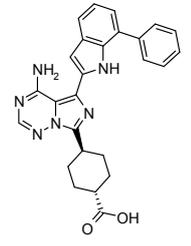
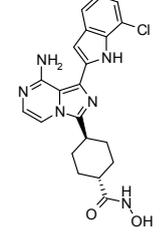
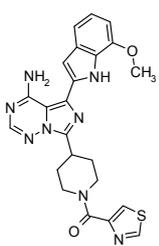
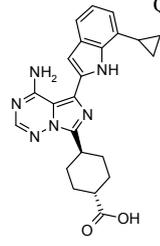
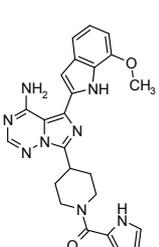
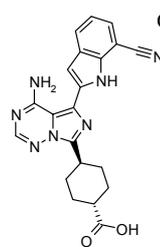
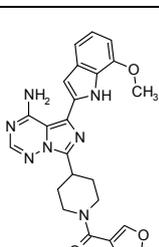
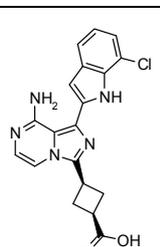
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
304		455,23	345		485,39
305		405,09	346		444,10
306		424,13 426,23	347		471,41
307		458,99	348		404,04 406,06
308		409,97 411,96	349		404,27 406,29

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
309		445 445,1	350		469,39
310		407,05	351		401,39
311		421,00	352		444,16
312		512,40	353		481,12 483,14
313		418,03	354		415,17

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
314		391,06	355		400,09
315		453,04 453,17 453,39	356		425,34 427,33
316		474,95	357		417,36
317		457,08	358		402,33
318		457,95	359		381,96 384,01

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
319		482,96	360		487,01 489,03
320		483,90	361		495,03
321		390,02			
322		463,08	363		458,32
323		460,09	364		487,01 488,90

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
324		480,21	365		470,37
325		471,11	366		521,27 523,27
326		455,94	367		443,22
327		486,20	368		459,28
328		436,23 438,26	369		458,37

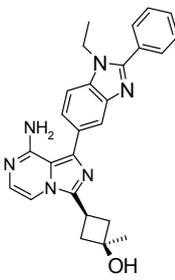
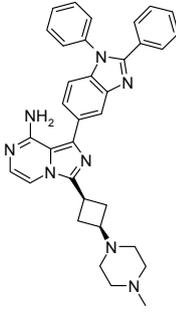
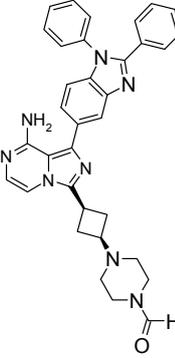
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
329		432,02	370		493,22 495,18
330		402,06	371		471,03
331		452,12			
332		434,25			
374		501,45	375		493,49

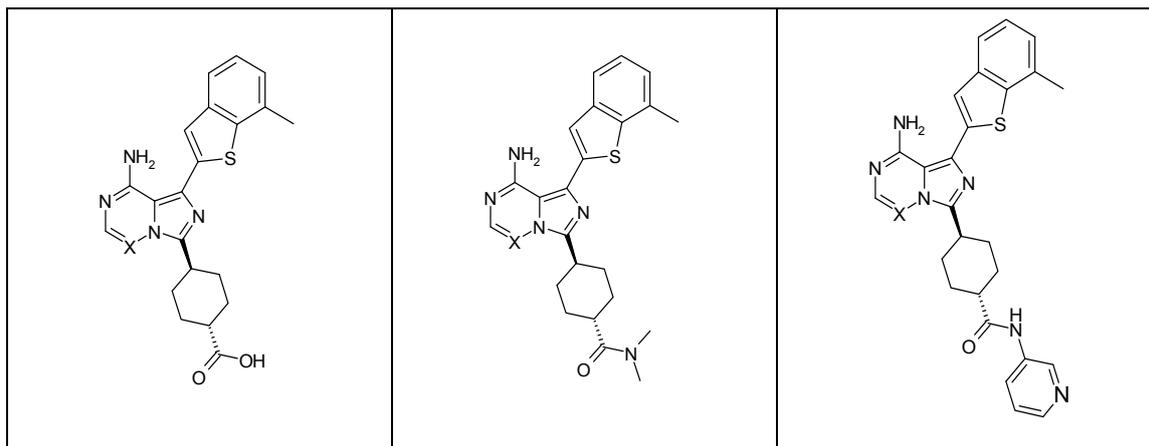
(continuación)

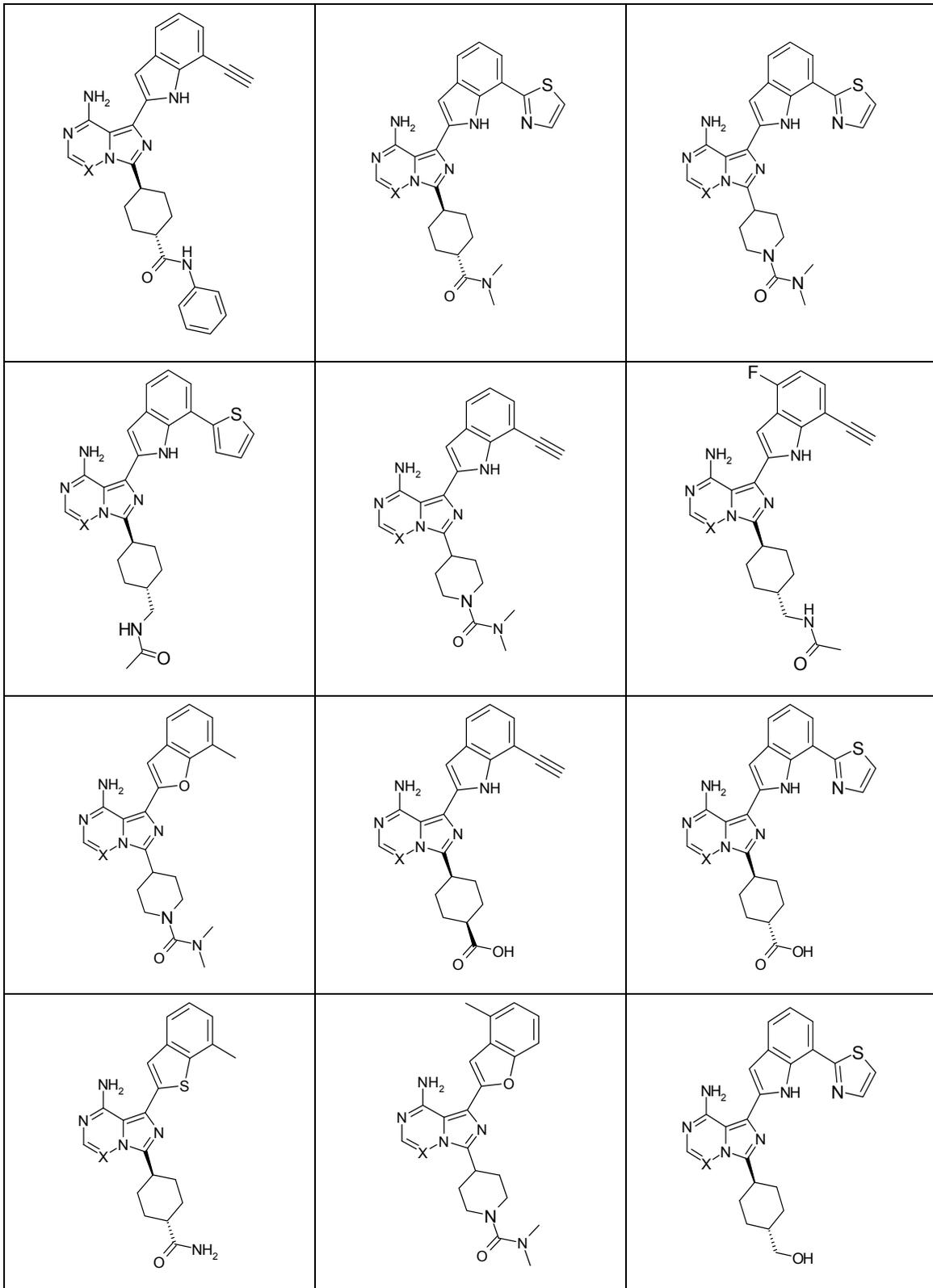
Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
376		507,46	377		569,56
378		507,46	379		521,50
380		583,53	381		425,39

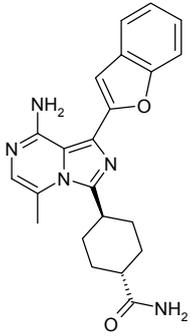
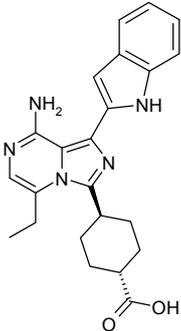
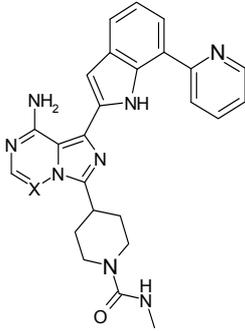
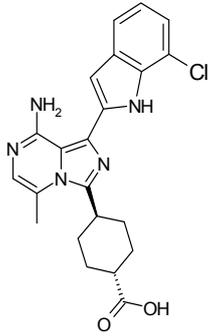
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	MH+	Ej. n.º	Estructura	MH+
382		439,42	383		555,55
384		569,55			

[0419] Se espera que los compuestos siguientes sean activos como inhibidores de la mTOR. Cuando se muestre, X podrá ser N o CH.





alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹ S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹S(O)₀₋₂ NR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹CO₂³²¹, -C₀₋₈ alquil-CON(R³¹¹)S(O)₀₋₂R³²¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂NR³¹¹R³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹COR³²¹, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹CONR³²¹R³³¹, -C₀₋₈ alquil-CONR³¹¹R³²¹, -C₀₋₈ alquil-CO₂R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂ R³¹¹, -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquil C₃₋₈cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₆ alquilarilo, -C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquil C₃₋₈cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈alquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilheterocicloalquilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(R³¹¹)-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-NR³¹¹R³²¹, -C₂₋₈ alquenilo, -C₂₋₈ alquinilo, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂;

siempre que Q¹ no sea 2-carboxi-5-benzo[*b*]tiofenilo;

G¹¹ es halo, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹², -NR³¹²R³²², -C(O)R³¹², -C(O)C₃₋₈ cicloalquilo, -CO₂ C₃₋₈ cicloalquilo, -CO₂R³¹², -C(=O)NR³¹²R³²², -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹², -SO₂NR³¹²R³²², NR³¹²C(=O)R³²², NR³¹²C(=O)OR³²², NR³¹²C(=O)NR³²²R³³², NR³¹²S(O)₀₋₂R³²², -C(=S)OR³¹², -C(=O)SR³¹², -NR³¹²C(=NR³²²)NR³³²R³⁴¹, -NR³¹²C(=NR³²²)OR³³², -NR³¹²C(=NR³²²)SR³³², -OC(=O)OR³¹², -OC(=O)NR³¹²R³²², -OC(=O)SR³¹², -SC(=O)OR³¹², -SC(=O)NR³¹²R³²², -P(O)OR³¹²OR³²², C₁₋₁₀ alquilideno, C₀₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alquenilo, C₂₋₁₀ alquinilo, -C₁₋₁₀ alcoxi C₁₋₁₀ alquilo, -C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alquenilo, -C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alquinilo, -C₁₋₁₀ alquiltio C₁₋₁₀ alquilo, -C₁₋₁₀ alquiltio C₂₋₁₀ alquenilo, -C₁₋₁₀ alquiltio C₂₋₁₀ alquinilo, ciclo C₃₋₁₀ alquilo, ciclo C₃₋₁₀ alquenilo, -ciclo C₂₋₈ alquil C₁₋₁₀ alquilo, -ciclo C₃₋₈ alqueniil C₁₋₁₀ alquilo, -ciclo C₃₋₈ alquil C₂₋₁₀ alquenilo, -ciclo C₃₋₈ alqueniil C₂₋₁₀ alquenilo, -ciclo C₃₋₈ alquil C₂₋₁₀ alquinilo, -ciclo C₃₋₈ alqueniil C₂₋₁₀ alquinilo, -heterocicliil-C₀₋₁₀ alquilo, -heterocicliil-C₂₋₁₀ alquenilo, o -heterocicliil-C₂₋₁₀ alquinilo, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, oxo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹³, -NR³¹³R³²³, -C(O)R³¹³, -CO₂R³¹³, -C(=O)NR³¹³R³²³, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹³, -SO₂NR³¹³R³²³, -NR³¹³C(=O)R³²³, -NR³¹³C(=O)OR³²³, -NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³, -NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³, -C(=S)OR³¹³, -C(=O)SR³¹³, -NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴², -NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³, -NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³, -OC(=O)OR³¹³, -OC(=O)NR³¹³R³²³, -OC(=O)SR³¹³, -SC(=O)OR³¹³, -P(O)OR³¹³OR³²³, o -SC(=O)NR³¹³R³²³ como sustituyentes;

o G¹¹ es aril-C₀₋₁₀ alquilo, aril-C₂₋₁₀ alquenilo, aril-C₂₋₁₀ alquinilo, hetaril-C₀₋₁₀ alquilo, hetaril-C₂₋₁₀ alquenilo, o hetaril-C₂₋₁₀ alquinilo, donde el punto de unión es desde la izquierda o desde la derecha según está escrito, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, -CF₃, -OCF₃, -OR³¹³, -NR³¹³R³²³, -C(O)R³¹³, -CC₂R³¹³, -C(=O)NR³¹³R³²³, -NO₂, -CN, -S(O)₀₋₂R³¹³, -SO₂NR³¹³R³²³, -NR³¹³C(=O)R³²³, -NR³¹³C(=O)OR³²³, -NR³¹³C(=O)NR³²³R³³³, -NR³¹³S(O)₀₋₂R³²³, -C(=S)OR³¹³, -C(=O)SR³¹³, -NR³¹³C(=NR³²³)NR³³³R³⁴², -NR³¹³C(=NR³²³)OR³³³, -NR³¹³C(=NR³²³)SR³³³, -OC(=O)OR³¹³, -OC(=O)NR³¹³R³²³, -OC(=O)SR³¹³, -SC(=O)OR³¹³, -P(O)OR³¹³OR³²³, o -SC(=O)NR³¹³R³²³ como sustituyentes; siempre que G¹¹ no sea N-CH₂CO₂H cuando R³ sea 4-piperidinilo;

R³¹, R³², R³³, R³¹¹, R³²¹, R³³¹, R³¹², R³²², R³³², R³⁴¹, R³¹³, R³²³, R³³³, y R³⁴², en cada caso, sea C₀₋₈alquilo sustituido independiente y opcionalmente por un sustituyente arilo, heterociclilo o hetarilo, o C₀₋₈alquil sustituido opcional e independientemente por 1-6 halo, -CON(-C₀₋₈alquilo)(-C₀₋₈alquilo), -CO(C₀₋₈alquilo), -OC₀₋₈alquilo, -Oarilo, -Ohetarilo, -Oheterociclilo, -S(O)₀₋₂ arilo, -S(O)₀₋₂ hetarilo, -S(O)₀₋₂ heterociclilo, -S(O)₀₋₂C₀₋₈ alquilo, -N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈ alquilo), -N(C₀₋₈ alquilo)CON(-C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(-C₀₋₈alquilo)CO(C₁₋₈alquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CO(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₀₋₈alquilo)CO₂(C₁₋₈alquilo), -S(O)₁₋₂N(C₀₋₈alquilo)(-C₀₋₈alquilo), -CON(C₃₋₈cicloalquilo) C₃₋₈cicloalquilo, -CON(C₀₋₈alquilo)(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CON(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CON(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CO₂(C₃₋₈cicloalquilo), -N(C₃₋₈cicloalquilo)CO₂(C₃₋₈cicloalquilo), S(O)₁₋₂N(C₀₋₈alquilo)(C₃₋₈cicloalquilo), C₂₋₈alquenilo, C₂₋₈alquinilo, CN, CF₃, OH, o sustituidos opcionalmente por sustituyentes arilo; así como cualquiera de los anteriores grupos arilo, heterociclilo, hetarilo, alquilo o cicloalquilo pueden ser sustituidos opcional e independientemente por -N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, hetarilo, C₀₋₆ alquilo, -C₀₋₆ alquilciclilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) -S(O)₀₋₂(-C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂-N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)CO(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) CO-N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-CO-N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₁₋₈ alquil-CO₂(C₀₋₈ alquilo), -C₀₋₈ alquil S(O)₀₋₂(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-O-C₁₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilciclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilciclilo, -C₀₋₈alquil-S-C₀₋₈ alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilheterarilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)(-C₀₋₈alquilciclilo), -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilheterociclilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilarilo, -C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquilheterarilo, -C₂₋₈ alquenilo, -C₂₋₈ alquinilo, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂,

-C₀₋₈ alquil-C₃₋₈ cicloalquilo,

-C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilo,

–C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo),

–C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂(C₀₋₈alquilo), o

heterociclilo sustituido opcionalmente por 1-4 C₀₋₈alquilo independiente, ciclilo o por sustituyentes ciclilos;

5 E¹ es en cada caso independientemente halo, –CF₃, –OCF₃, –OR², –NR³¹R³², –C(=O)R³¹, –CO₂R³¹, –CONR³¹R³²,
 –NO₂, –CN, –S(O)₀₋₂R³¹, –S(O)₀₋₂NR³¹R³², –NR³¹C(=O)R³², –NR³¹C(=O)OR³², –NR³¹C(=O)NR³²R³³, –NR³¹S(O)₀₋₂R³²,
 –C(=S)OR³¹, –C(=O)SR³¹, –NR³¹C(=NR³²)NR³³R³¹, –NR³¹C(=NR³²)OR³³, –NR³¹C(=NR³¹)SR³¹, –OC(=O)OR³¹,
 –OC(=O)NR³¹R³², –OC(=O)SR³¹, –SC(=O)OR³¹, –SC(=O)NR³¹R³², C₀₋₁₀ alquilo, C₂₋₁₀ alqueno, C₂₋₁₀ alquino, –C₁₋₁₀
 10 alcoxi C₁₋₁₀ alquilo, –C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alqueno, –C₁₋₁₀ alcoxi C₂₋₁₀ alquino, –C₁₋₁₀ alquiltio C₁₋₁₀ alquilo, –C₁₋₁₀ alquiltio
 C₂₋₁₀ alqueno, –C₁₋₁₀ alquiltio C₂₋₁₀ alquino, ciclo C₃₋₁₀ alquilo, ciclo C₃₋₁₀ alqueno, –ciclo C₃₋₈ alquil C₁₋₁₀ alquilo, –ciclo
 C₃₋₈ alqueno C₁₋₁₀ alquilo, –ciclo C₃₋₈ alquil C₂₋₁₀ alqueno, –ciclo C₃₋₈ alqueno C₂₋₁₀ alqueno, –ciclo C₃₋₈ alquil C₂₋₁₀
 alquino, –ciclo C₃₋₈ alqueno C₂₋₁₀ alquino, –heterociclil-C₀₋₁₀ alquilo, –heterociclil-C₂₋₁₀ alqueno, o -heterociclil-C₂₋₁₀
 alquino, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, oxo, –OF₃, –OCF₃,
 –OR³¹, –NR³¹R³², –C(=O)R³¹, –CO₂R³¹, –C(=O)NR³¹R³², –NO₂, –CN, –S(=O)₀₋₂R³¹, –SO₂NR³¹, –NR³¹C(=O)R³²,
 –NR³¹C(=O)OR³¹, –NR³¹C(=O)NR³²R³³, –NR³¹S(O)₀₋₂R³¹, –C(=S)OR³¹, –C(=O)SR³¹, –NR³¹C(=NR³²)NR³³R³¹,
 15 –NR³¹C(=NR³²)OR³³, –NR³¹C(=NR³²)SR³³, –OC(=O)OR³¹, –OC(=O)NR³¹R³², –OC(=O)SR³¹, –SC(=O)OR³¹, o
 –SC(=O)NR³¹R³² como sustituyentes;

o E¹ es en cada caso independientemente aril-C₀₋₁₀ alquilo, aril-C₂₋₁₀ alqueno, aril-C₂₋₁₀ alquino, hetaril-C₀₋₁₀ alquilo,
 hetaril-C₂₋₁₀ alqueno, o hetaril-C₂₋₁₀ alquino, donde el punto de unión es desde la izquierda o desde la derecha según
 20 está escrito, donde cualquiera de ellos es sustituido opcionalmente por uno o más independientes halo, –CF₃, –OCF₃,
 –OR³¹, –NR³¹R³², –(O)R³¹, –CO₂R³¹, –C(=O)NR³¹R³², –NO₂, –CN, –S(O)₀₋₂R³¹, –S(O)₀₋₂NR³¹R³², –NR³¹C(=O)R³²,
 –NR³¹C(=O)OR³², –NR³¹C(=O)NR³²R³³, –NR³¹S(O)₀₋₂R³², –C(=S)OR³¹, –C(=O)SR³¹, –NR³¹C(=NR³²)NR³³R³¹,
 –NR³¹C(=NR³²)OR³³, –NR³¹C(=NR³²)SR³³, –OC(=O)OR³¹, –OC(=O)NR³¹R³², –OC(=O)SR³¹, –SC(=O)OR³¹, o
 –SC(=O)NR³¹R³² como sustituyentes;

25 en los casos de –NR³¹R³², –NR³¹R³²¹, –NR³¹²R³²², –NR³³²R³⁴¹, –NR³¹³R³²³, y –NR³²³R³³³, los correspondientes R³¹ y
 R³², R³¹¹ y R³²¹, R³¹² y R³²², R³³¹ y R³⁴¹, R³¹³ y R³²³, y R³²³ y R³³³ se toman opcionalmente de forma conjunta con el
 átomo de nitrógeno al que se unen para formar un anillo saturado o insaturado de 3-10 miembros; donde dicho anillo en
 cada caso independientemente es sustituido opcionalmente por uno o más independientes –N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo),
 hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, hetarilo, C₀₋₆ alquilo, –C₀₋₈ alquil C₃₋₈ cicloalquilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) S(O)₀₋₂ C₀₋₈
 30 alquilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) S(O)₀₋₂ N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo) CO₂(C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈
 alquil-CON(C₀₋₈ alquilo)S(O)₀₋₂(C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈ alquil-S(O)₀₋₂-N(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈
 alquilo)CO(C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)CON(C₀₋₈alquilo)(C₀₋₈alquilo), 4-C₀₋₈ alquil-CO₂(C₀₋₈ alquilo), (C₀₋₈
 alquilo), –C₀₋₈ alquil-CO₂(C₀₋₈ alquilo), –C₀₋₈ alquil S(O)₀₋₂ (C₀₋₈alquilo), –C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilo, –C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈
 alquiltio, –C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquiltioheterocicloalquilo, –4C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈ alquilarilo, –Oarilo, –C₀₋₈ alquil-O-C₀₋₈
 alquiltioheterarilo, –C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilo, –C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquil C₀₋₈cicloalquilo, –C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈
 35 alquiltioheterocicloalquilo, –C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquilarilo, –C₀₋₈ alquil-S-C₀₋₈ alquiltioheterarilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈
 alquilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquil C₃₋₈cicloalquilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquiltioheterocicloalquilo, –C₀₋₈
 alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquiltioheterarilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)-C₀₋₈alquiltioheterarilo, –C₀₋₈ alquil-N(C₀₋₈ alquilo)(C₀₋₈alquilo),
 C₀₋₈ alqueno, C₀₋₈ alquino, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, u OCHF₂ como sustituyentes; donde dicho anillo en cada caso,
 opcional e independientemente, incluye uno o más heteroátomos distintos del nitrógeno;

40 m es 0, 1, 2, o 3;

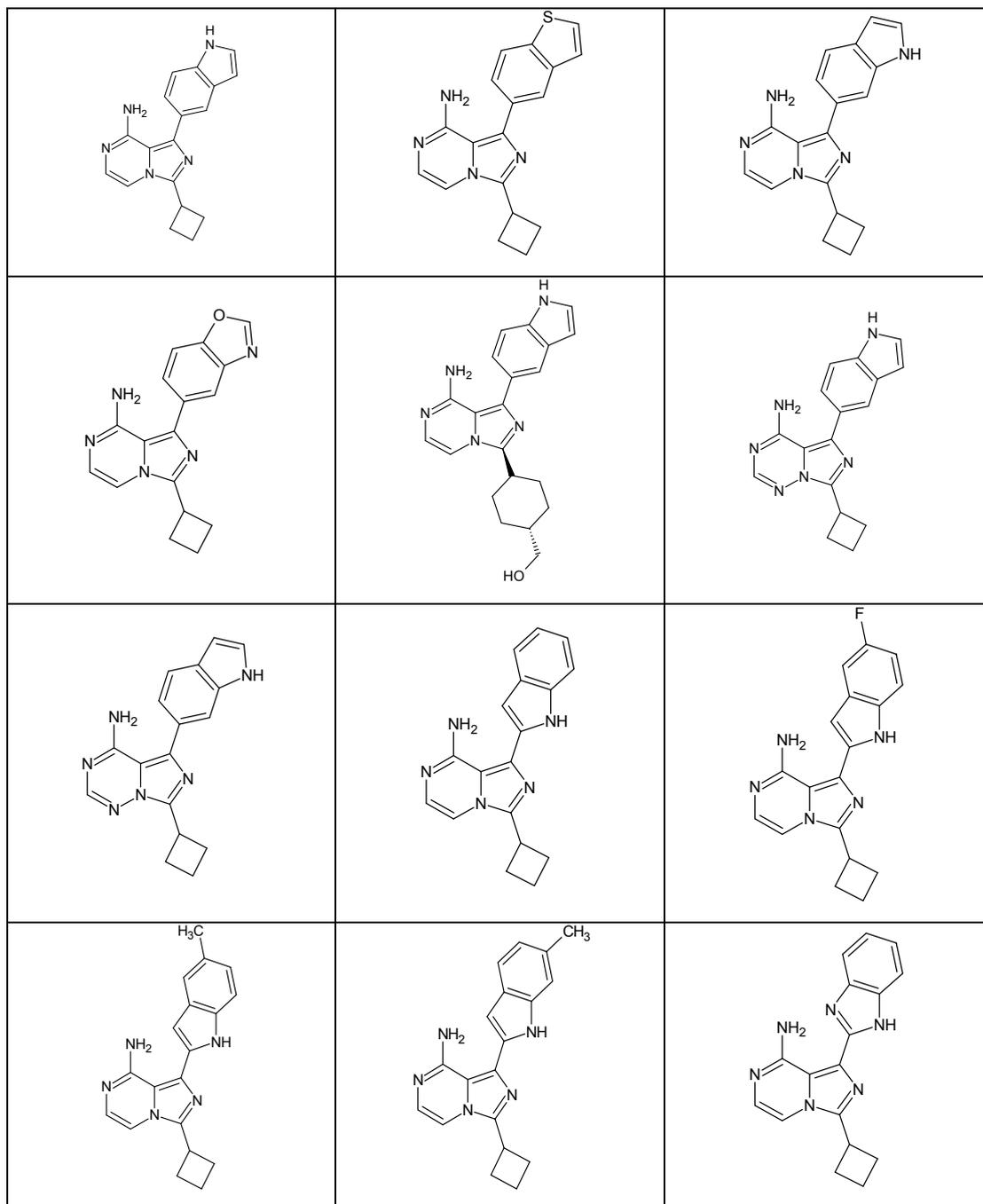
n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

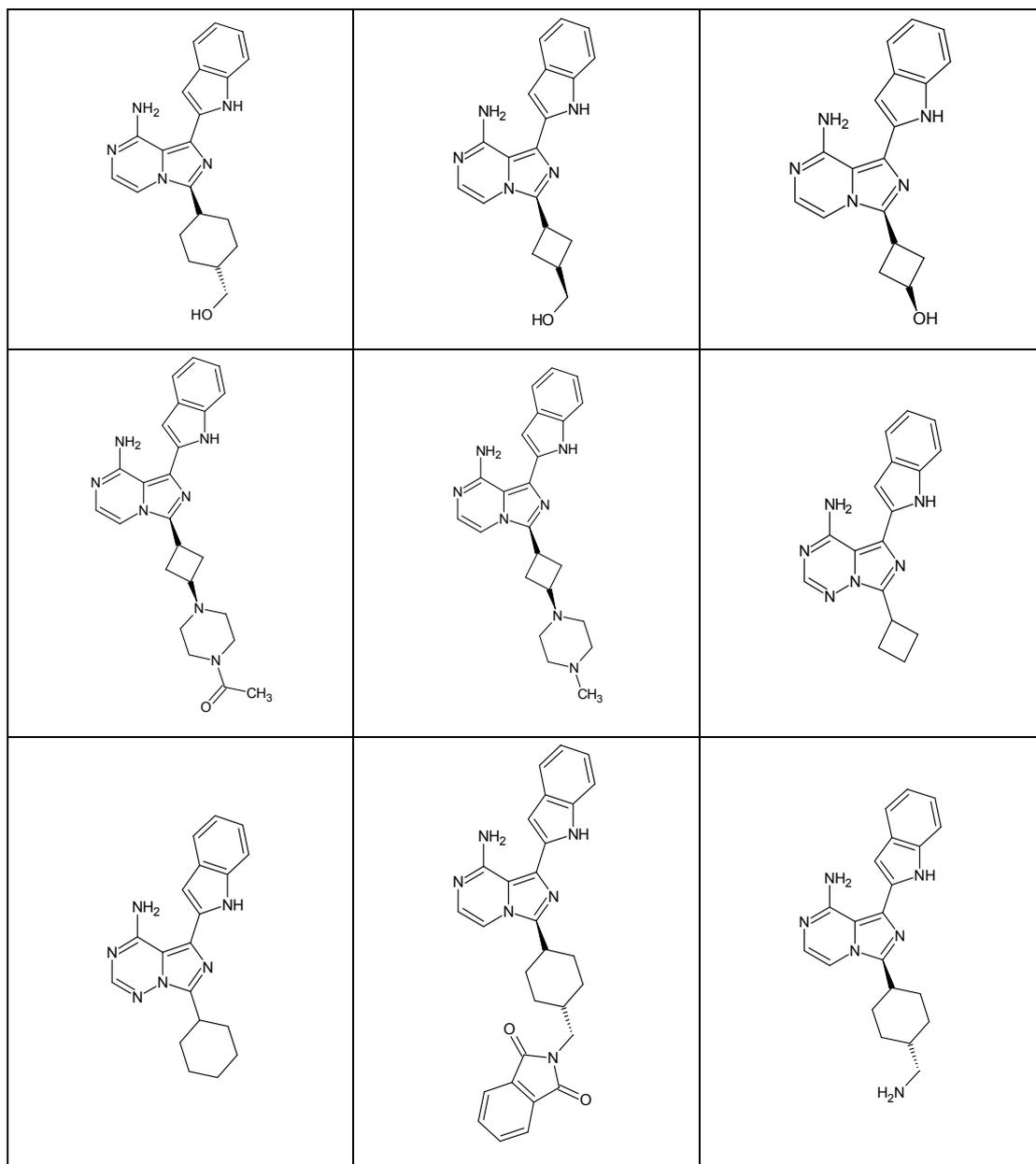
45 aa es 0 o 1; y siempre que el compuesto no sea ácido *trans*-4-[8-amino-1-(7-cloro-4-hidroxi-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-
 a]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico, ácido *cis*-3-[8-amino-1-(7-cloro-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-
 il]ciclobutanocarboxílico, ácido *trans*-4-[8-amino-1-(7-(3-isopropil)fenil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-
 il]ciclohexanocarboxílico, o ácido *trans*-4-[8-amino-1-(7-(2,5-dicloro)fenil-1*H*-indol-2-il)imidazo[1,5-*a*]pirazin-3-
 il]ciclohexanocarboxílico.

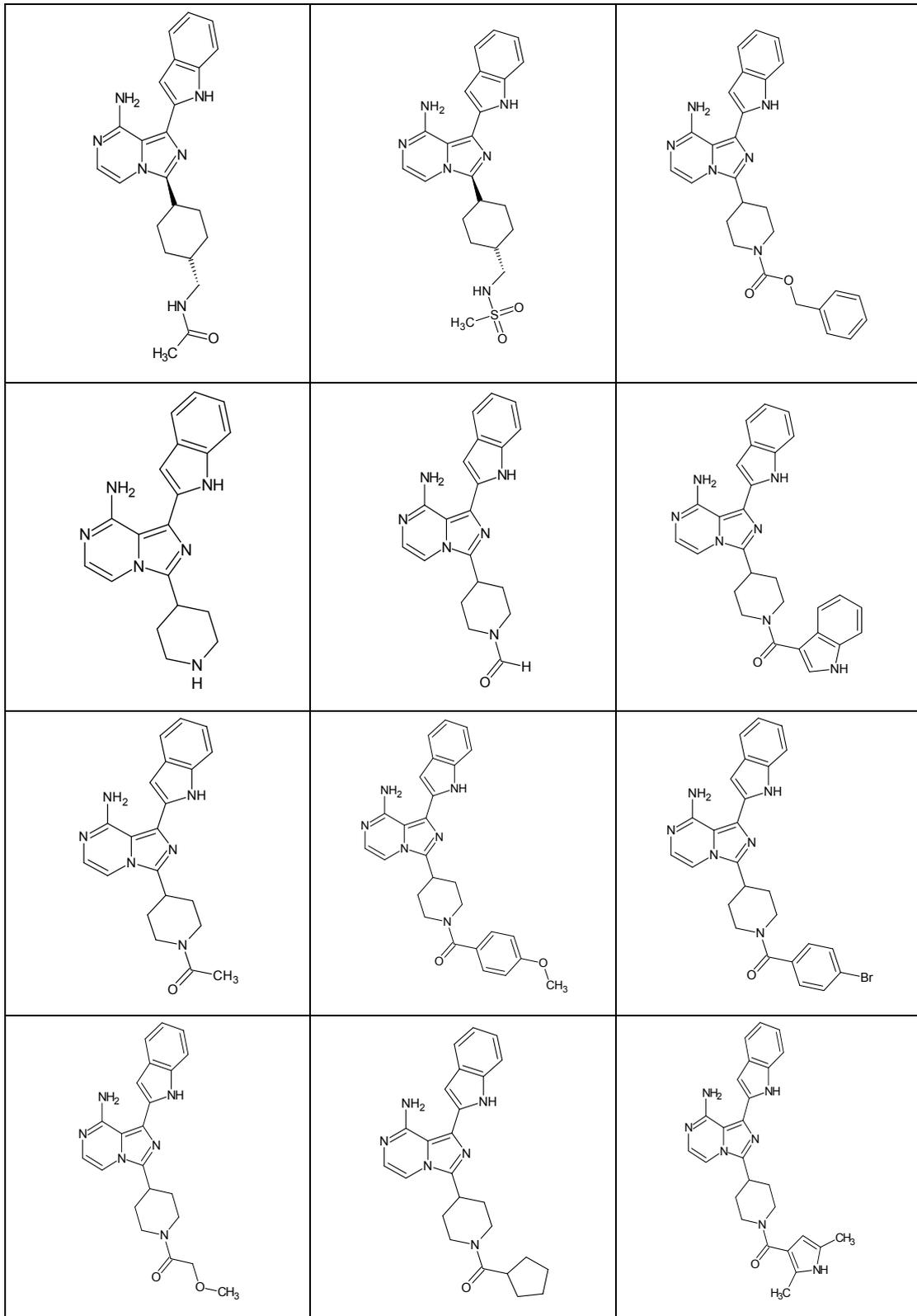
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X₁ y X₂ son
 CH; X₃ y X₅ son N; y X₄, X₆ y X₇ son C.

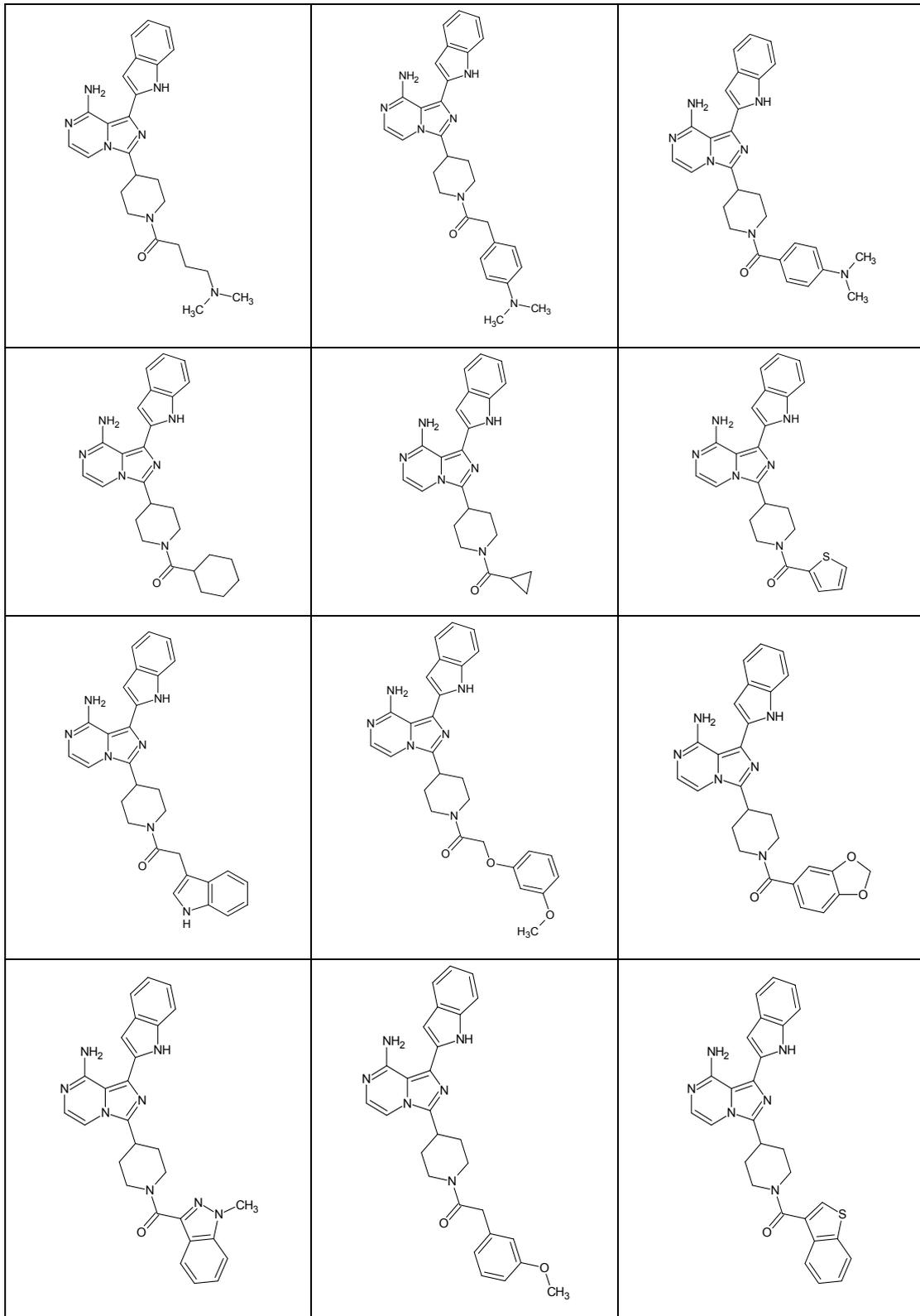
50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde X₁ es CH; X₂,
 X₃ y X₅ son N; y X₄, X₆ y X₇ son C.

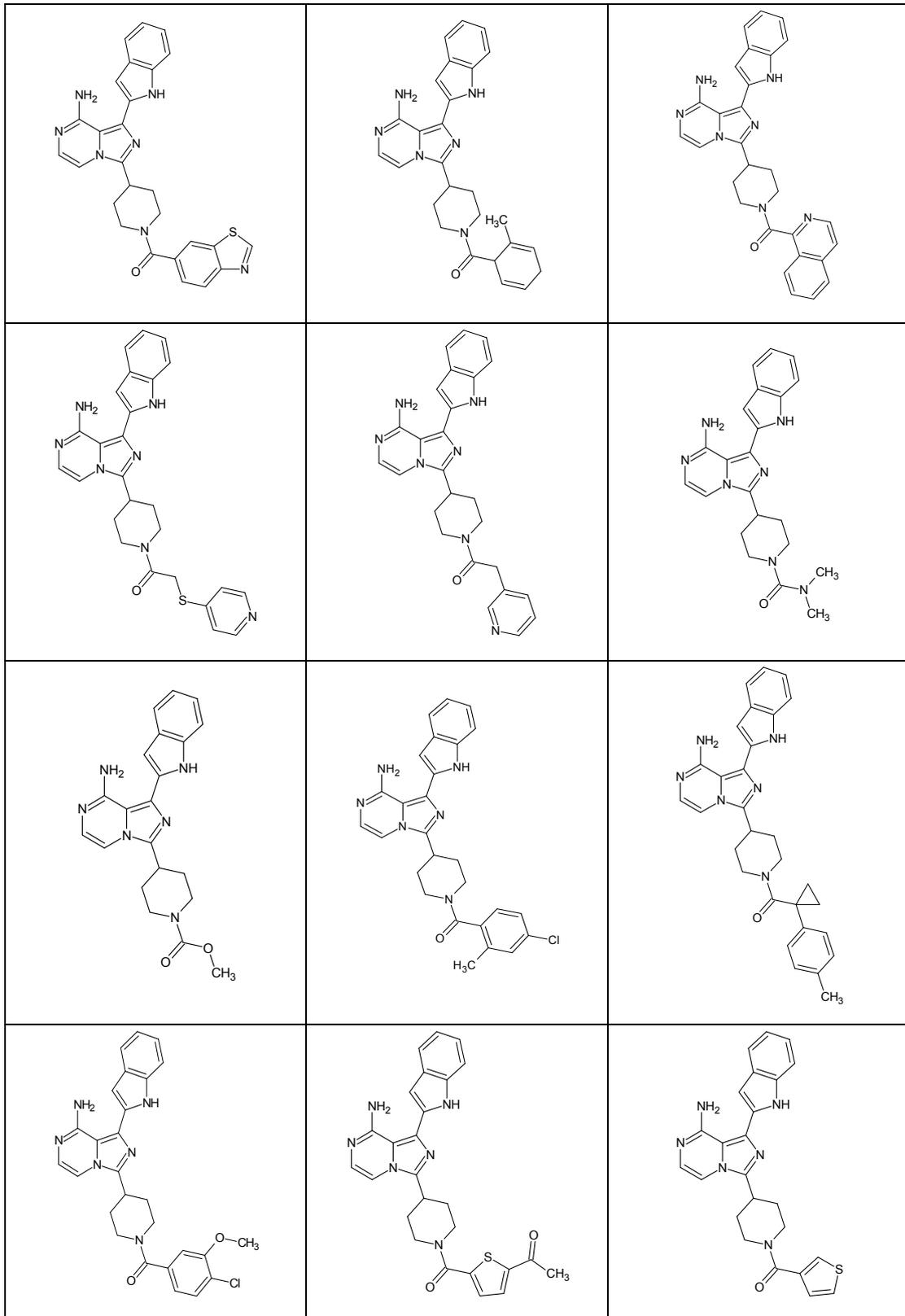
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Q^1 es $-A(R^1)_mB(W)_n$.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde Q^1 es $-B(G^{11})_nA(Y)_m$.
- 5 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

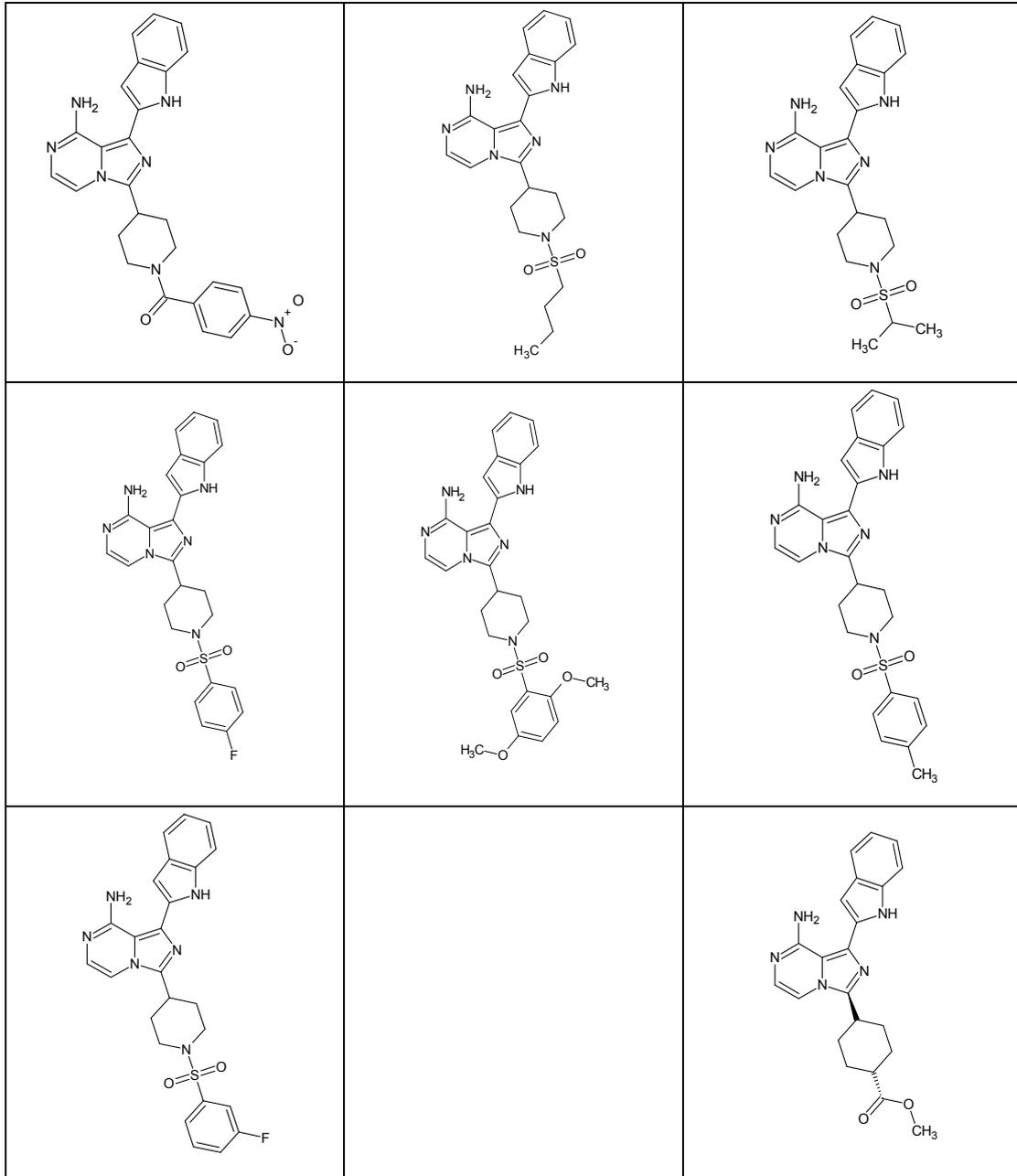


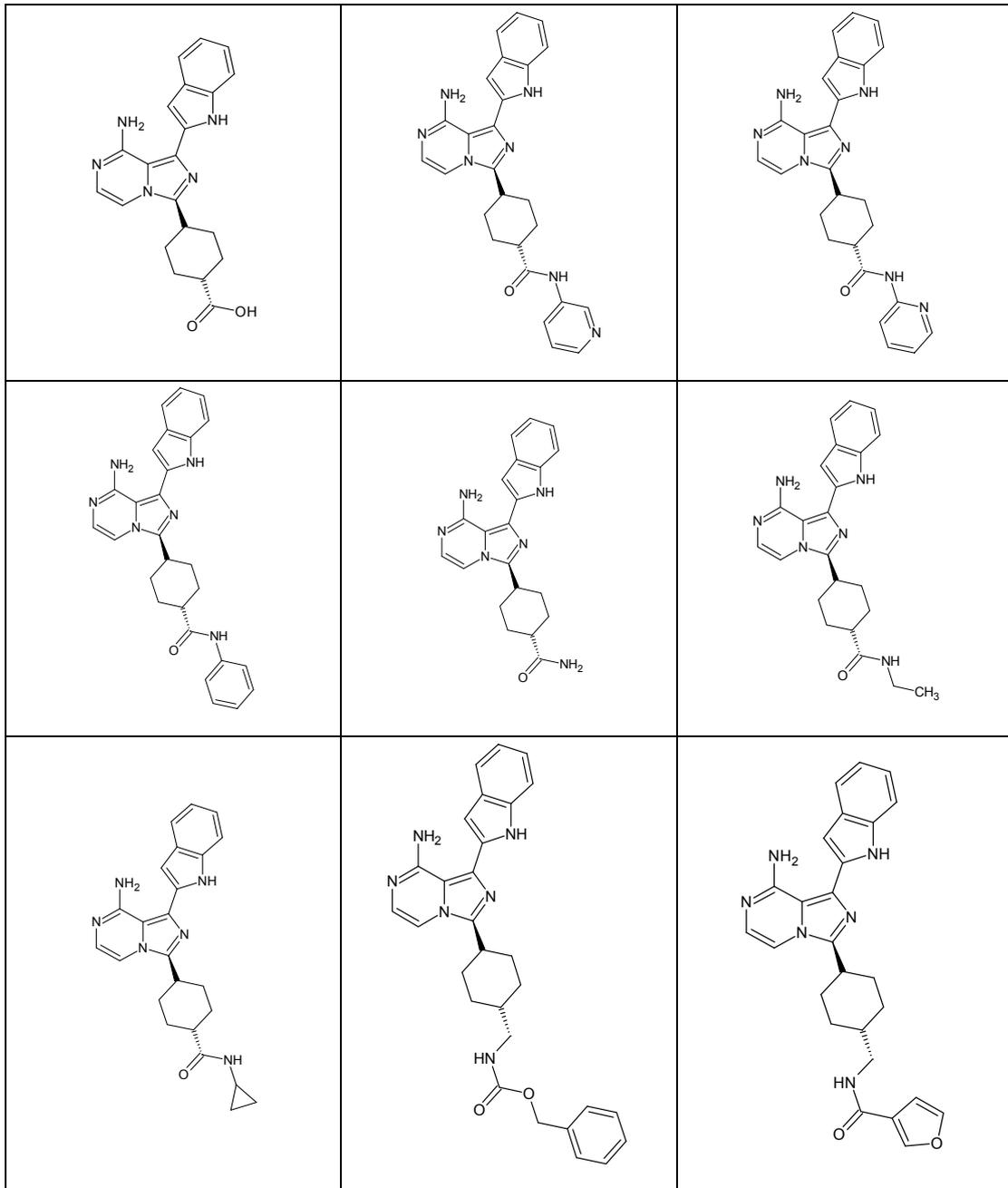


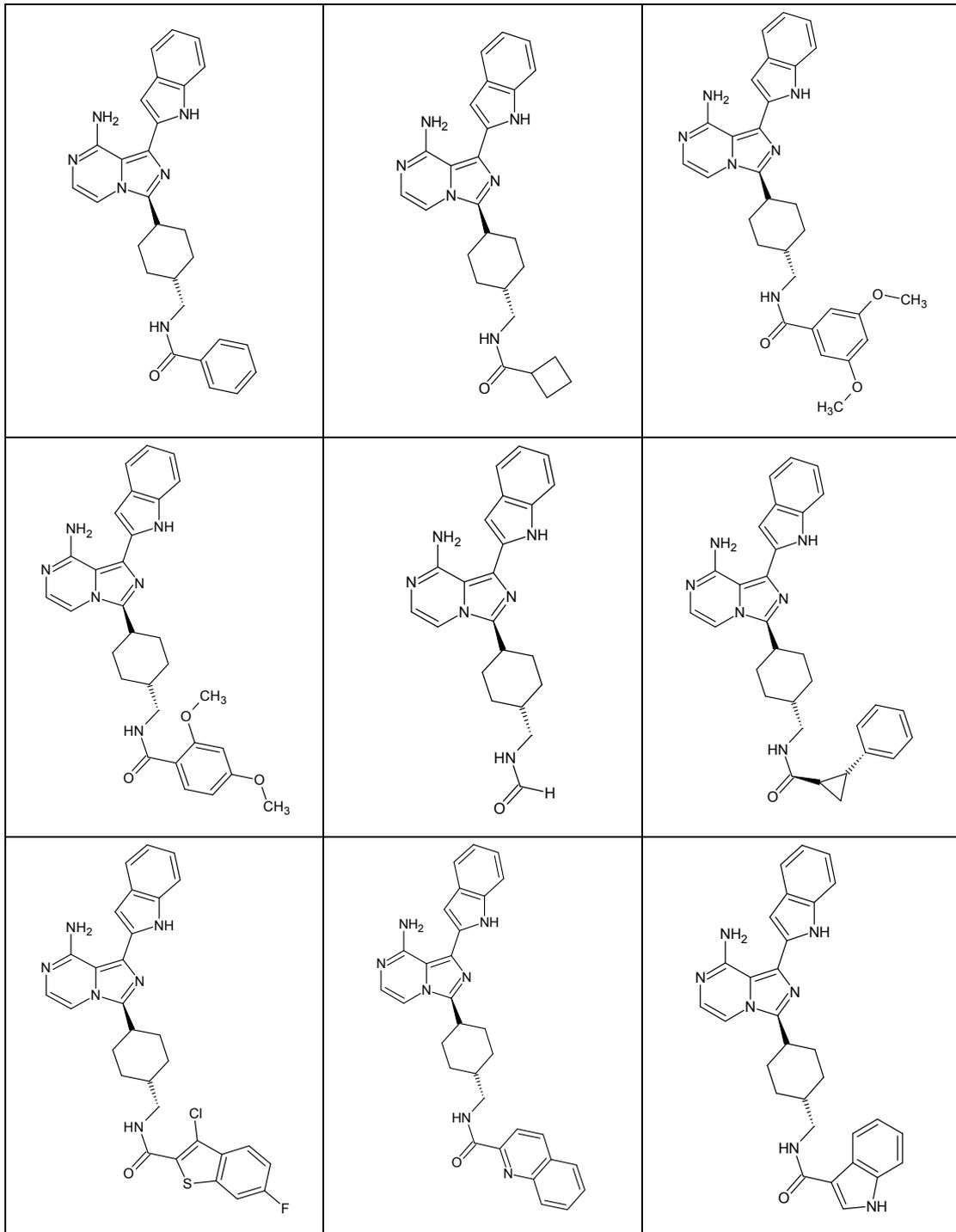


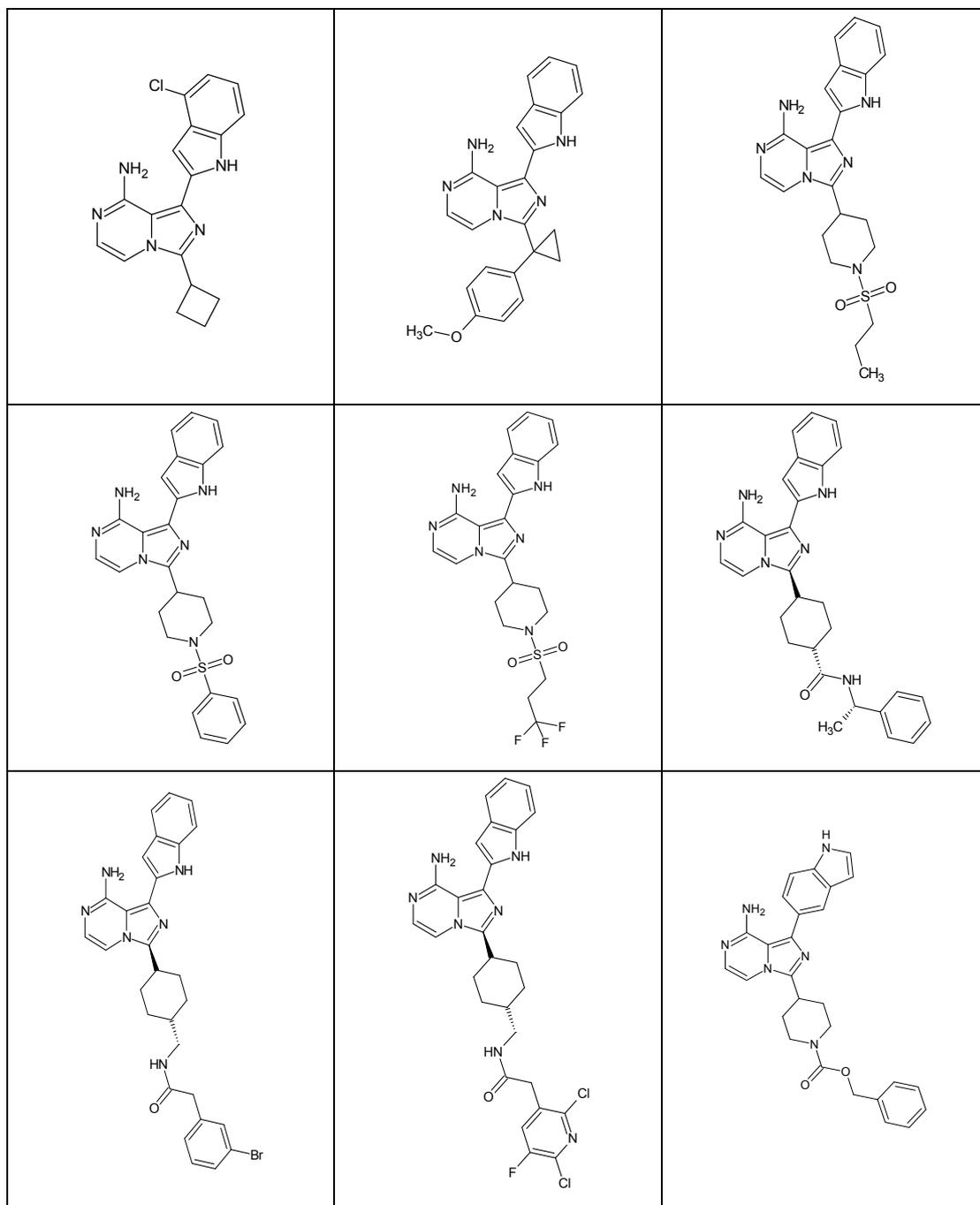


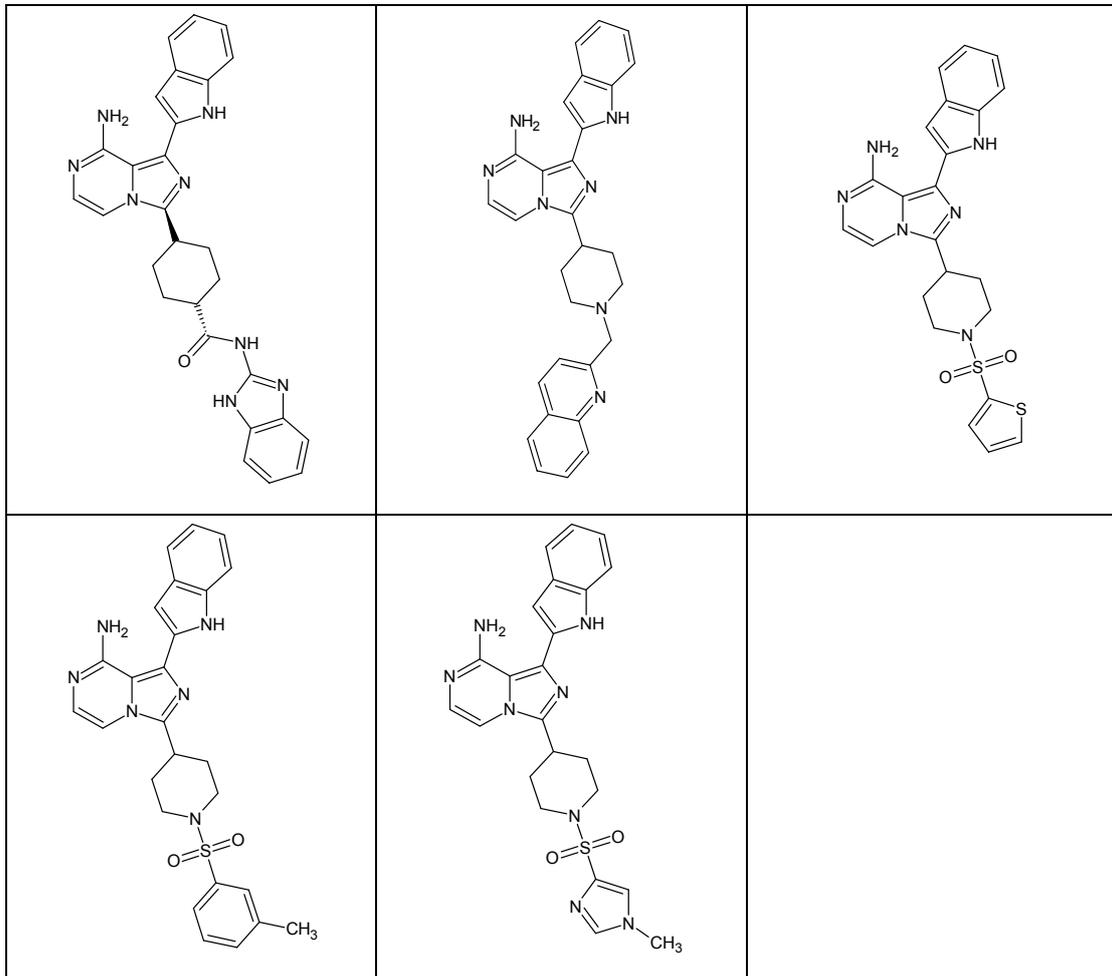






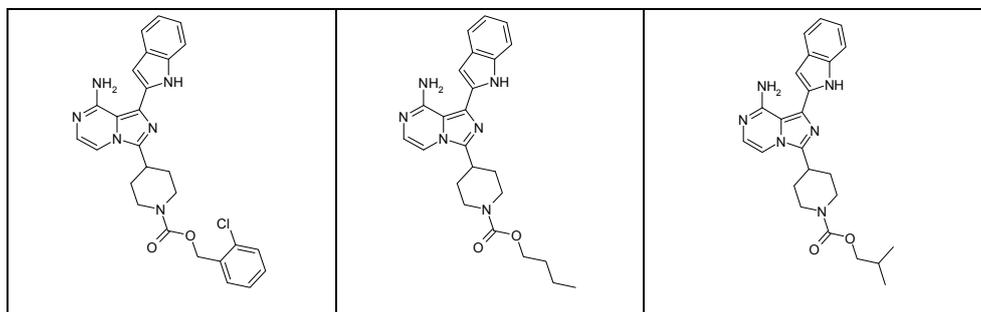


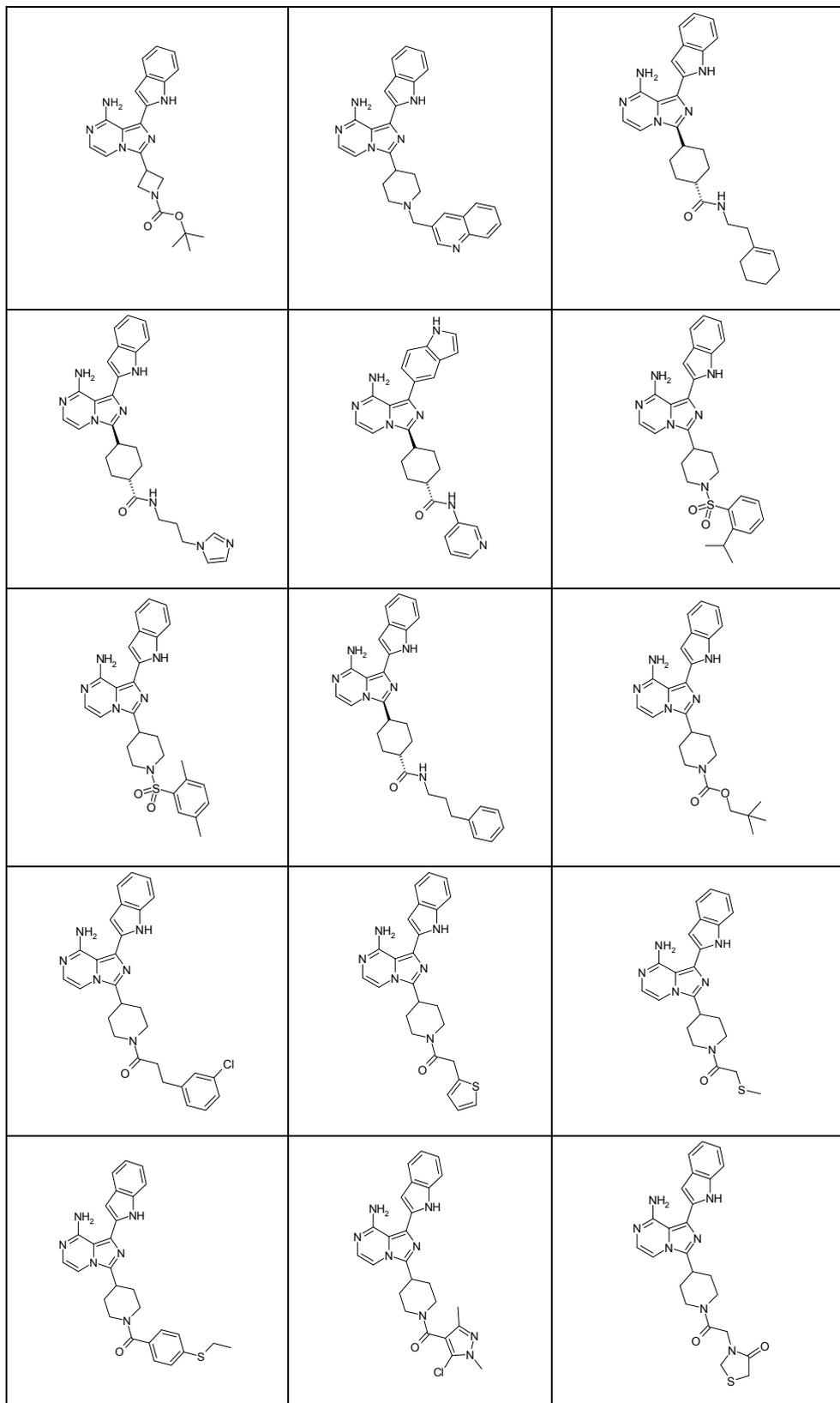


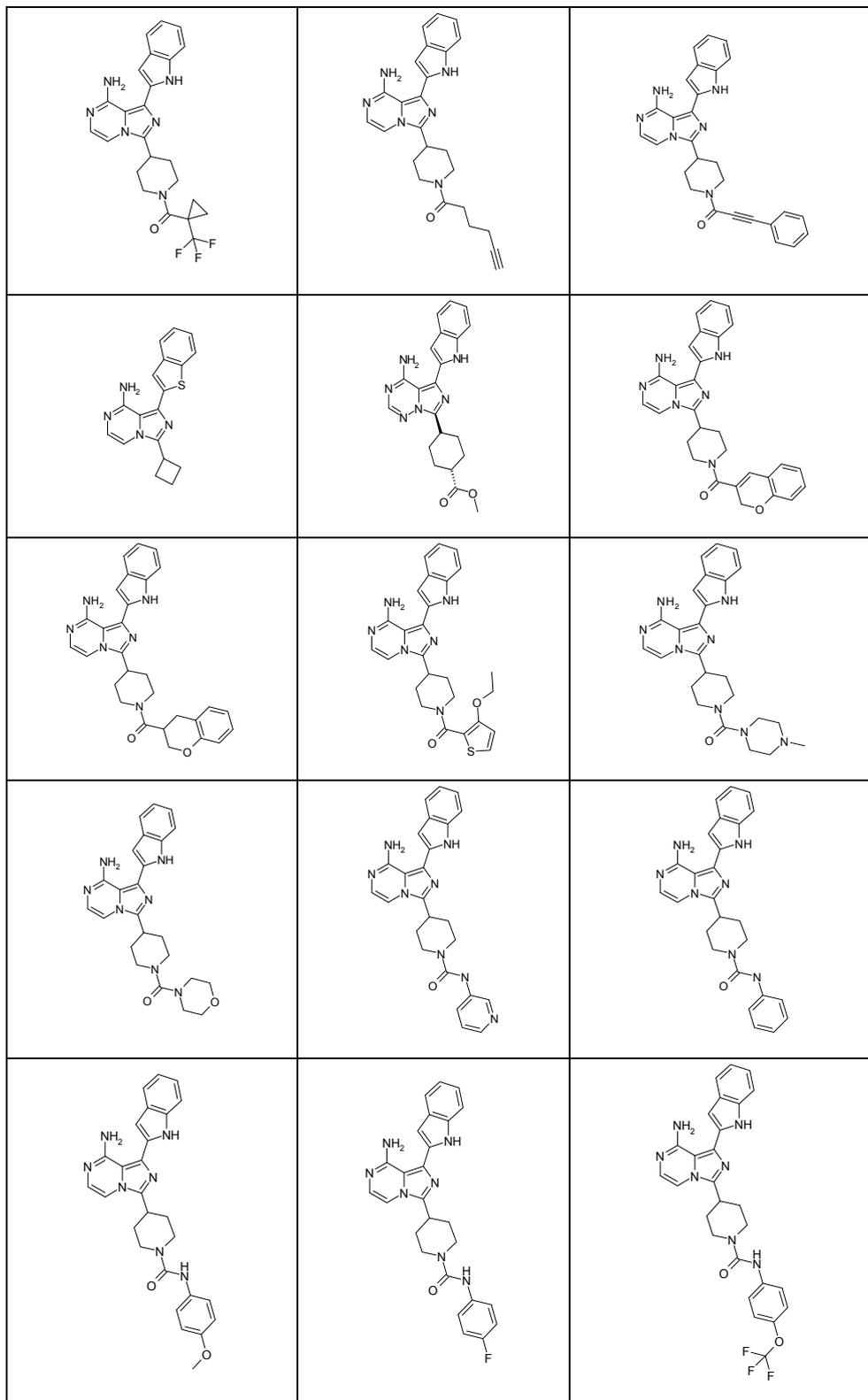


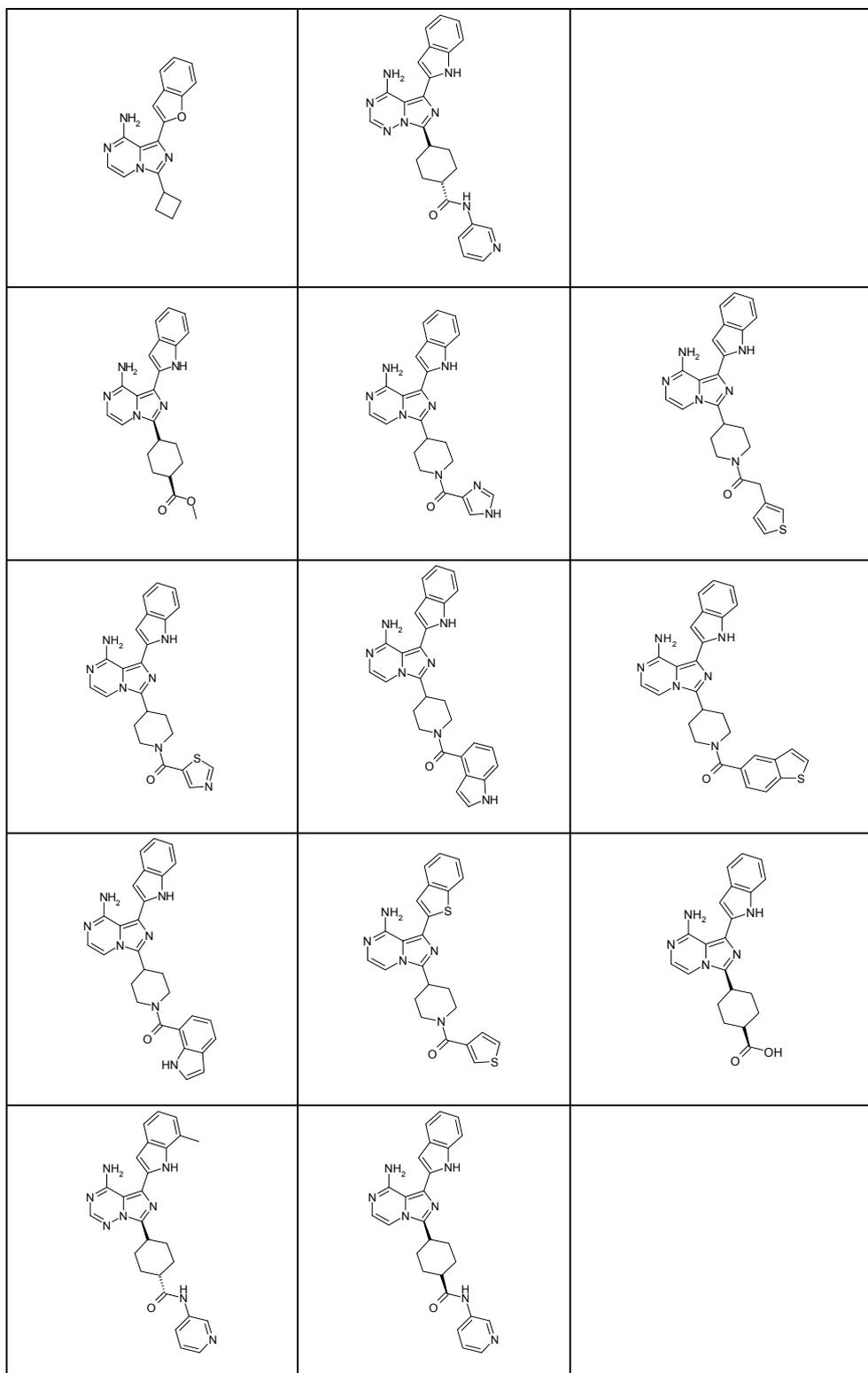
o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

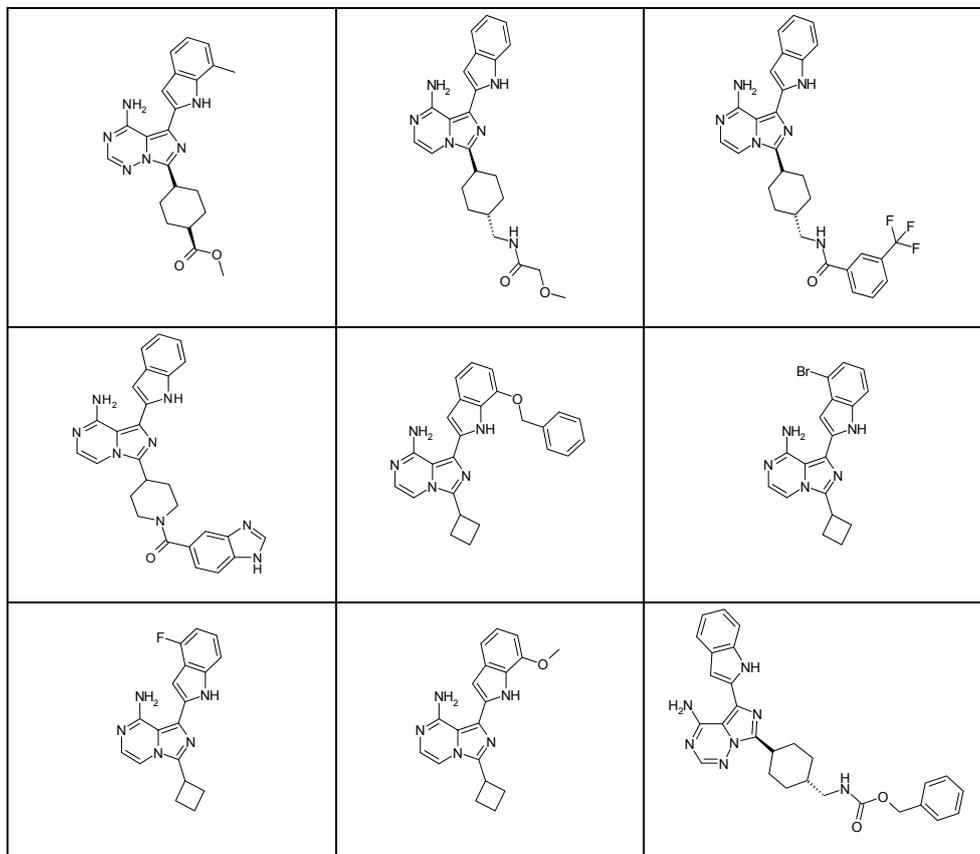
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:





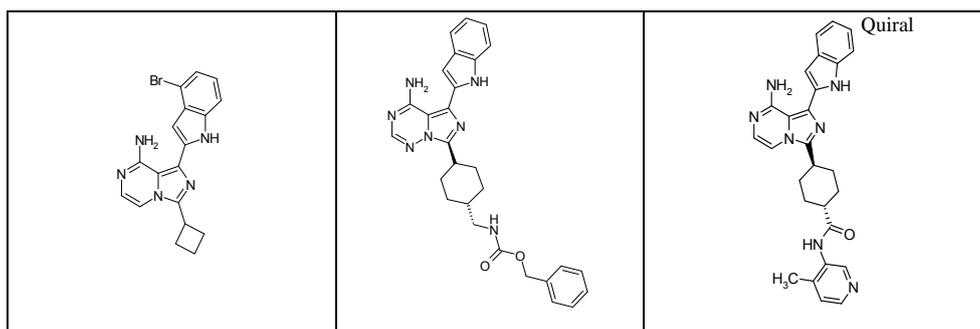


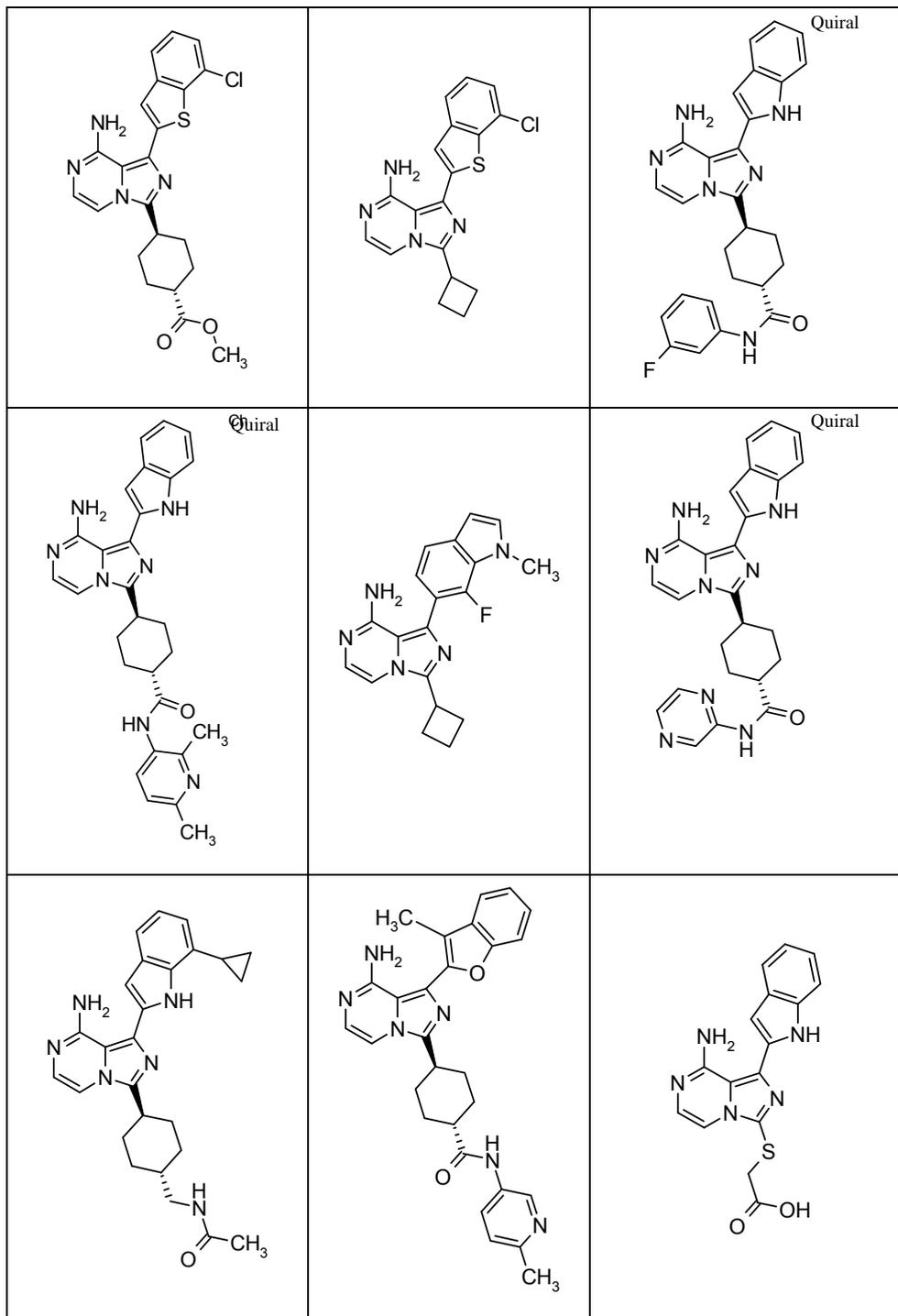


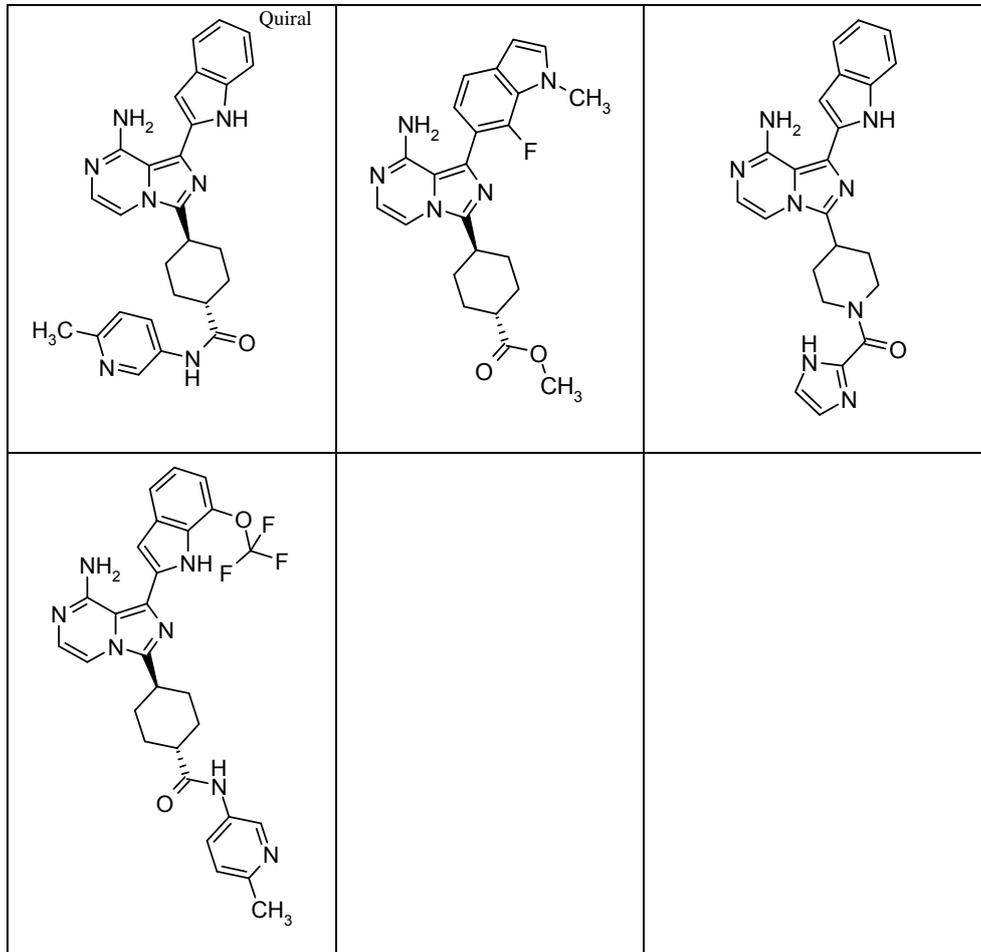


o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

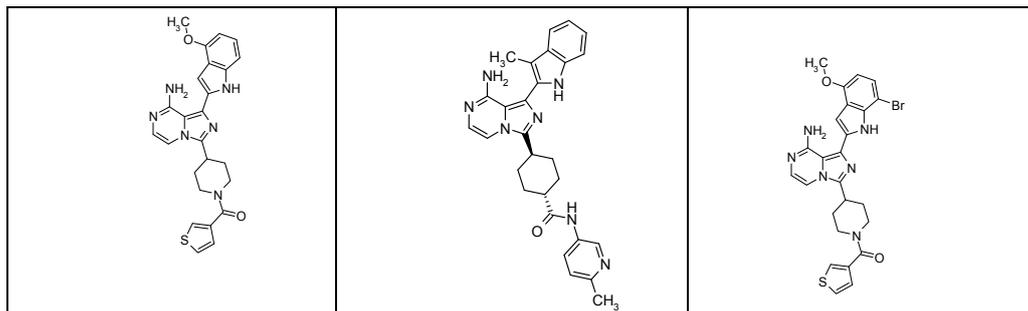


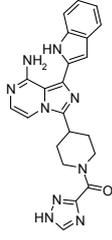
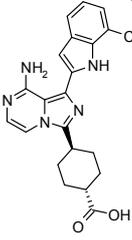
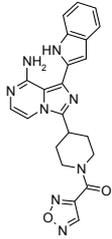
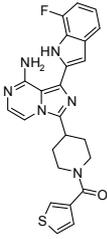
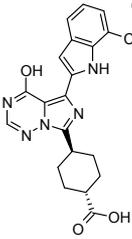
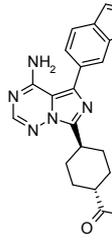
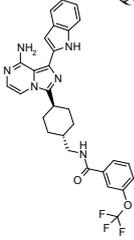
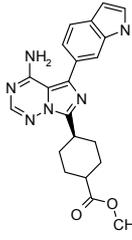
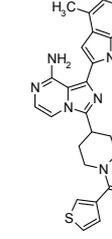
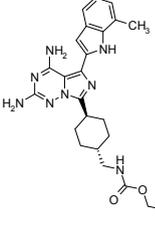
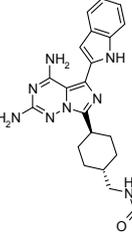
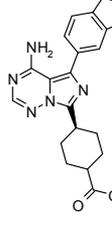
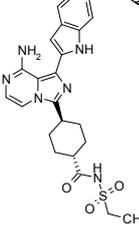
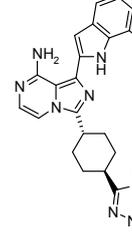
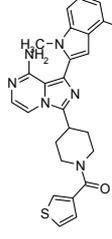


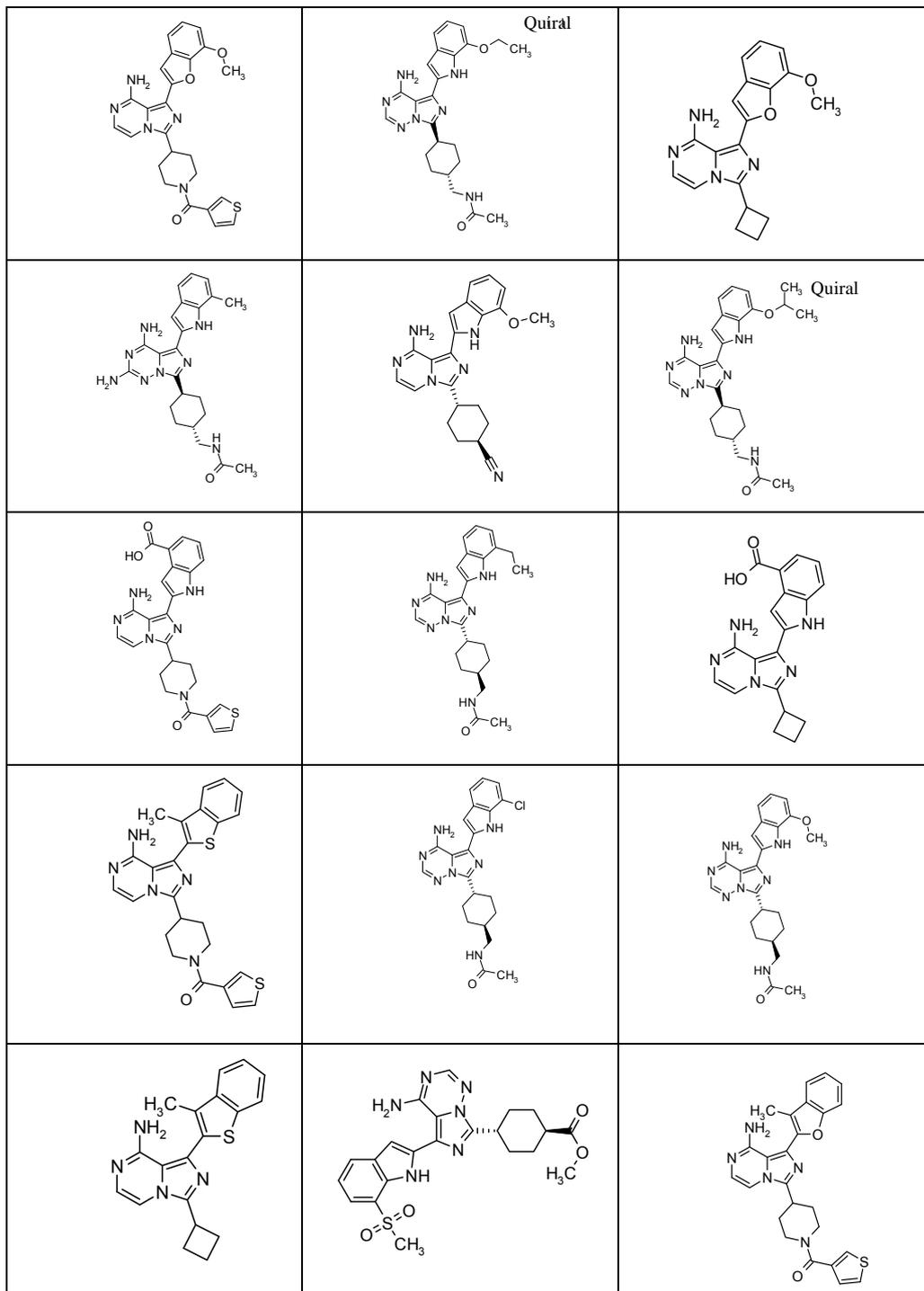


o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

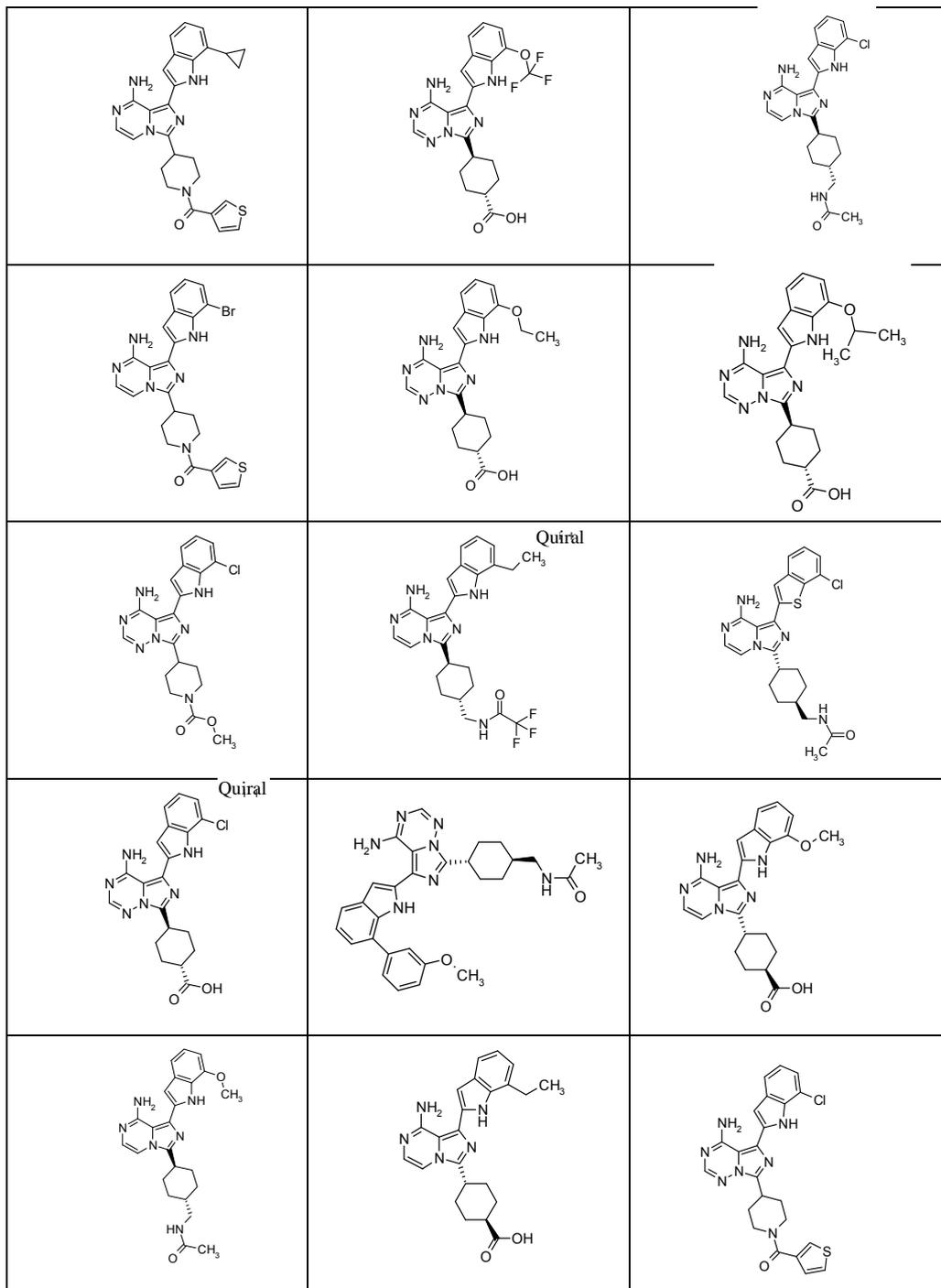
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

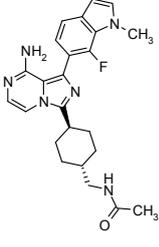
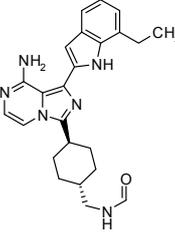
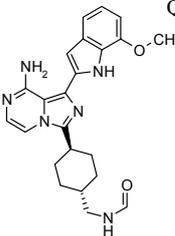
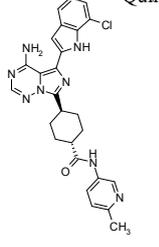
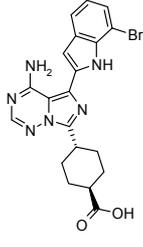
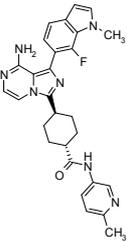
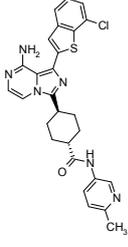
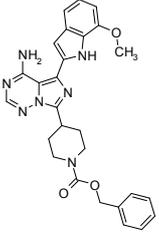
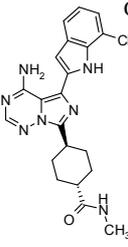
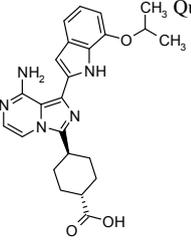
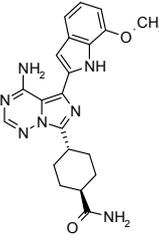
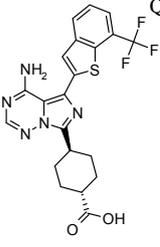
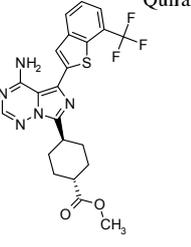
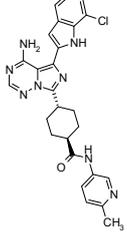
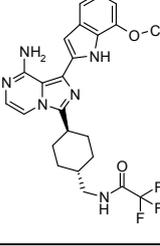


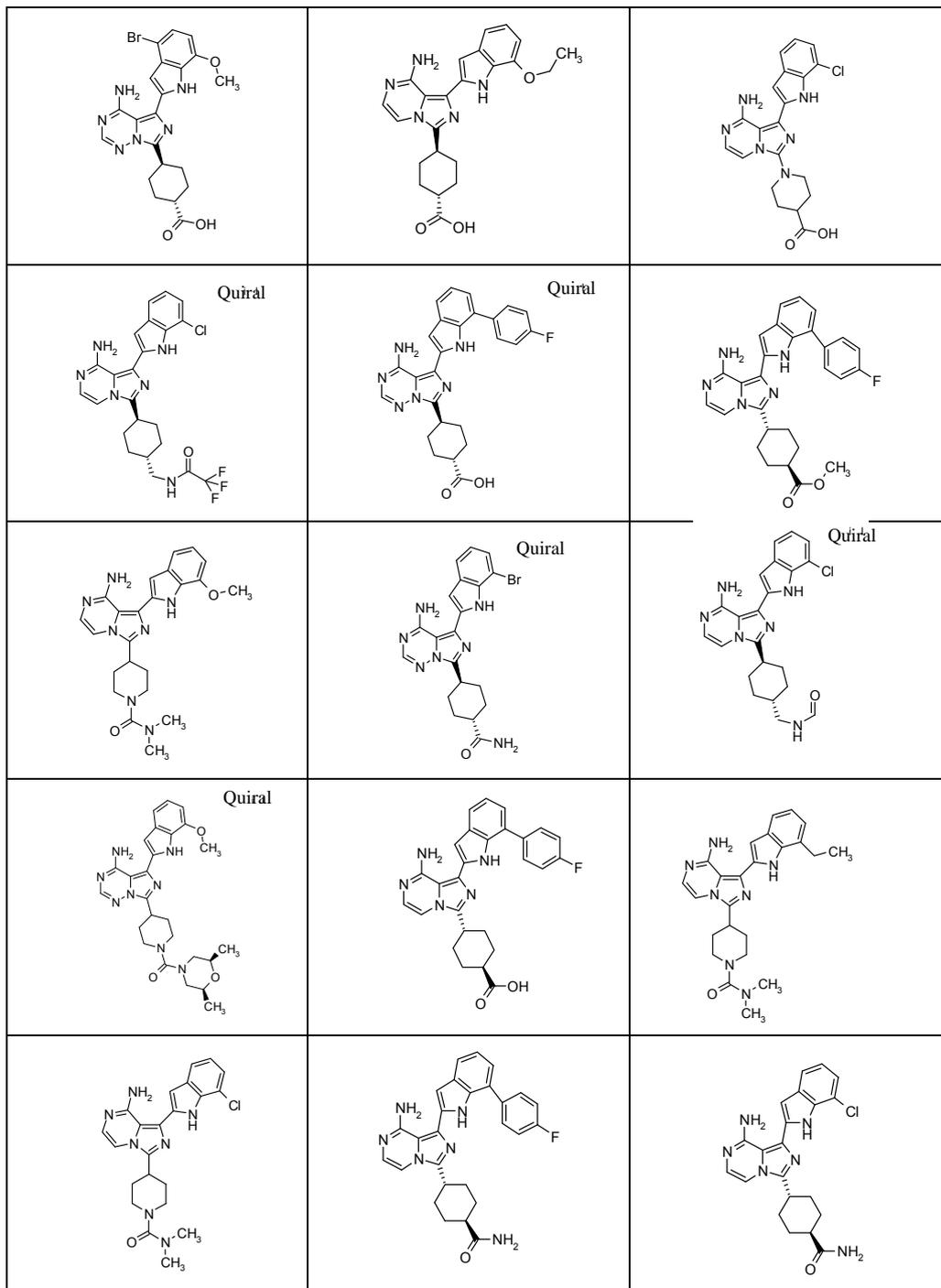
	 Quiral	
	 Quiral	 Quiral
 Quiral		
		
 Quiral		

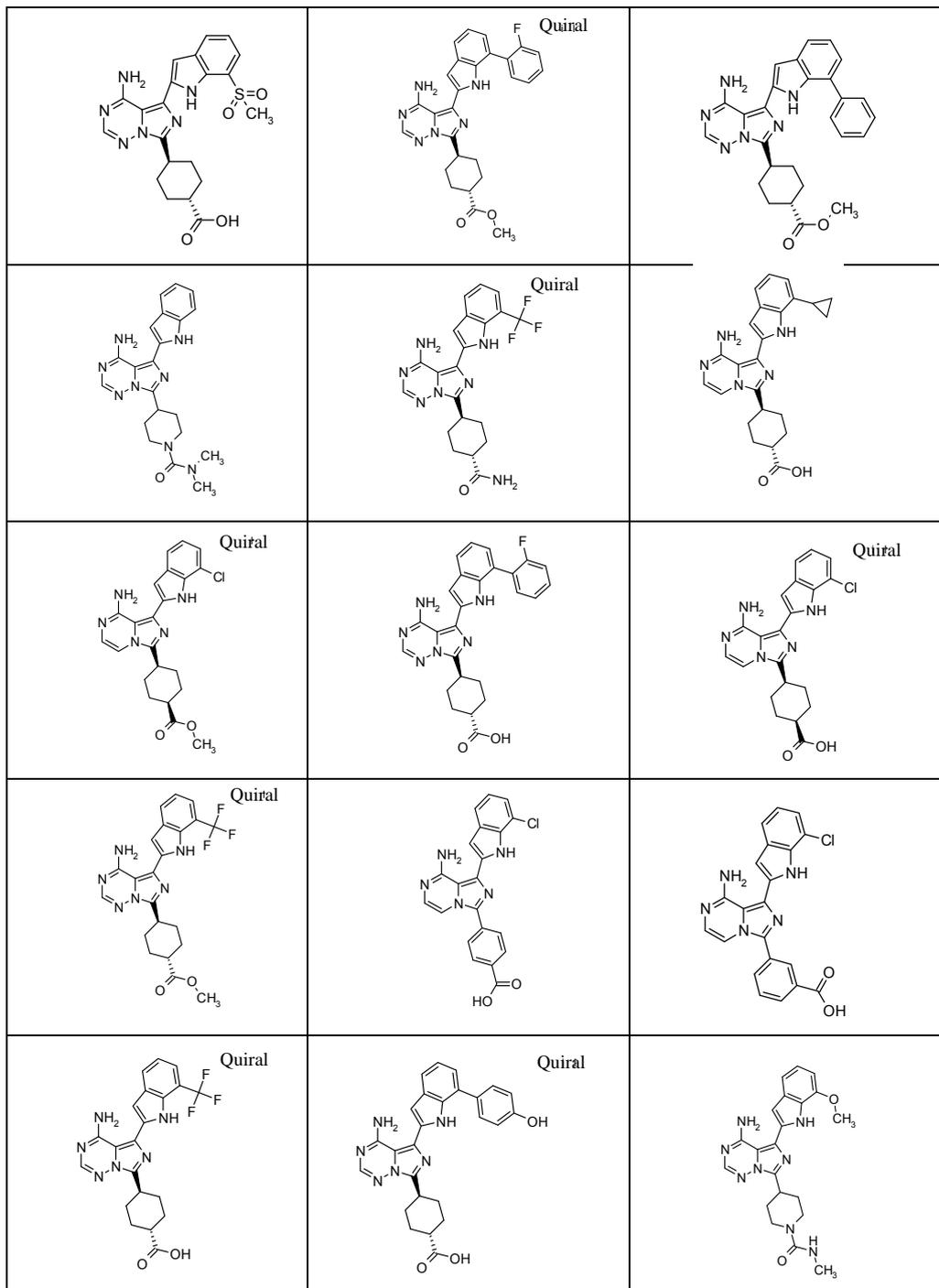


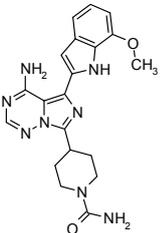
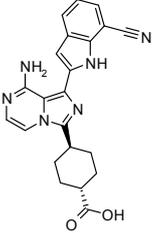
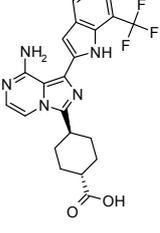
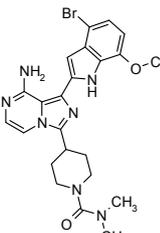
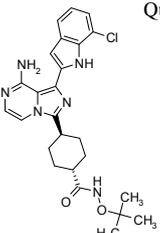
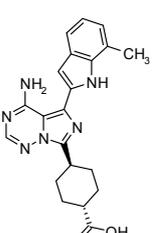
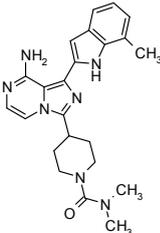
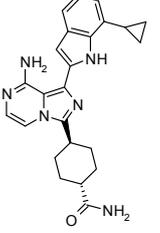
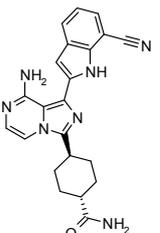
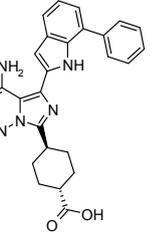
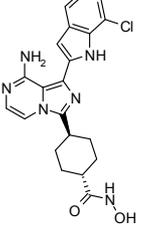
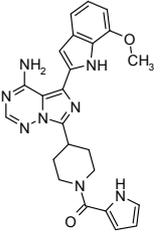
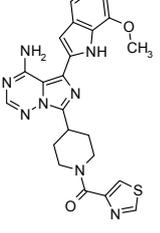
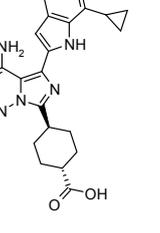
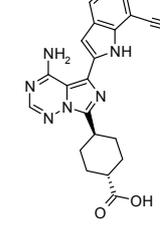
 Quiral		 Quiral
	 Quiral	
		 Quiral

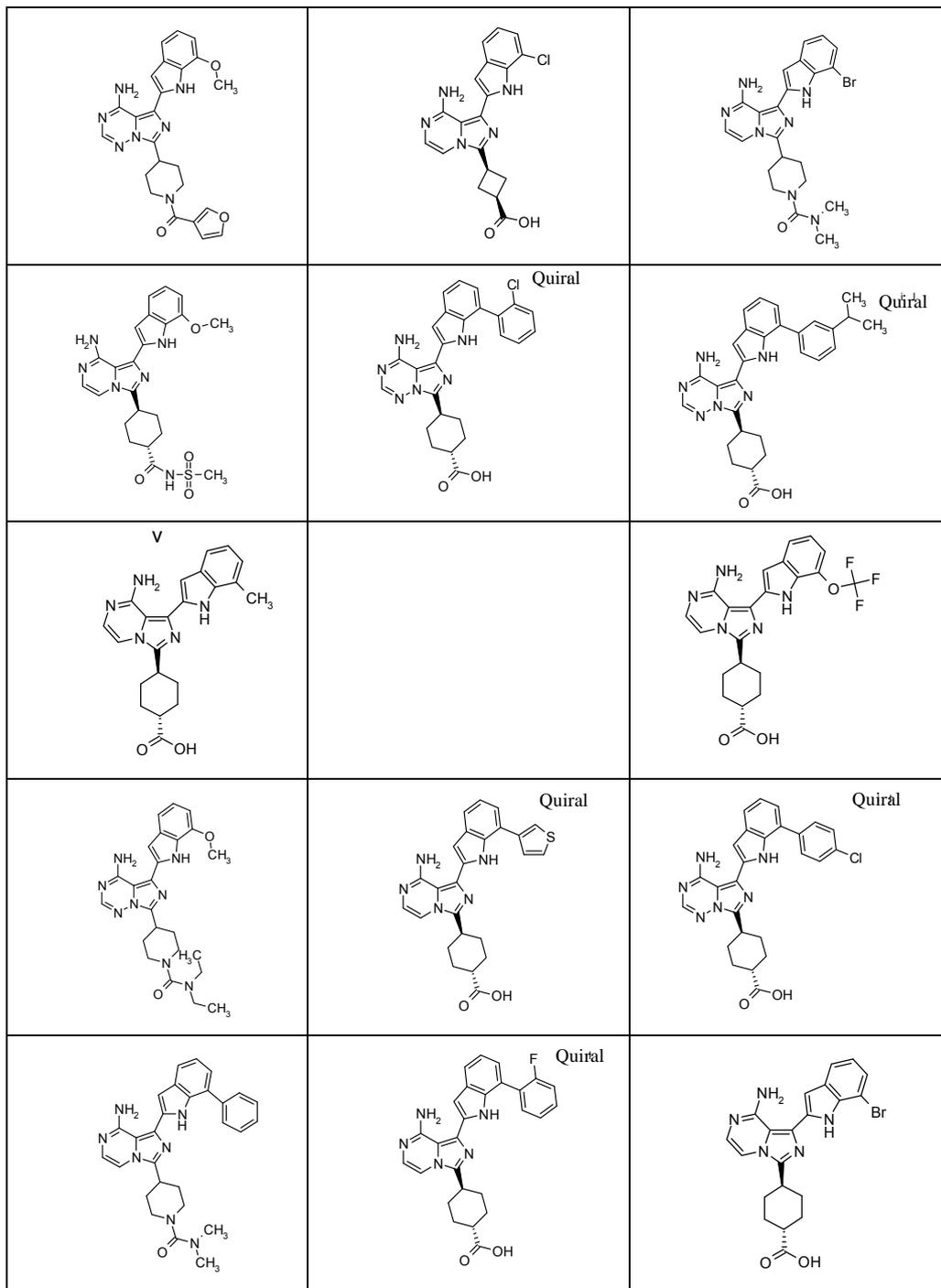


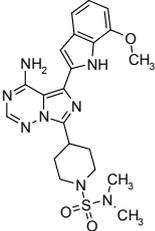
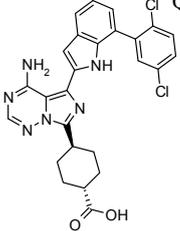
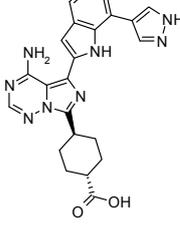
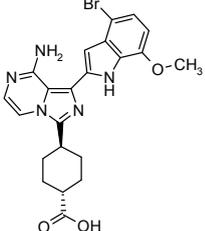
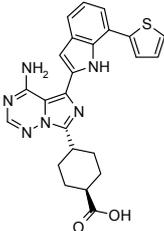
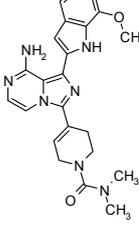
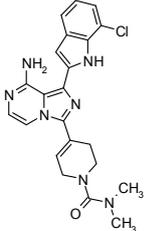
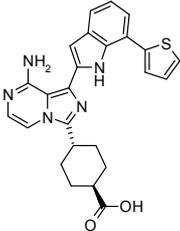
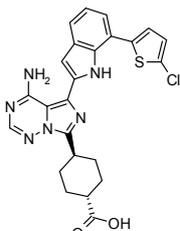
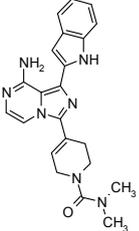
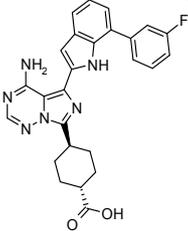
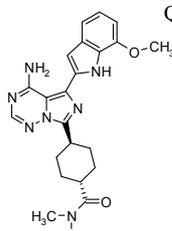
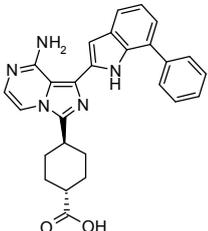
		<p>Quiral</p> 
<p>Quiral</p> 		
		<p>Quiral</p> 
<p>Quiral</p> 		<p>Quiral</p> 
<p>Quiral</p> 		<p>Quiral</p> 

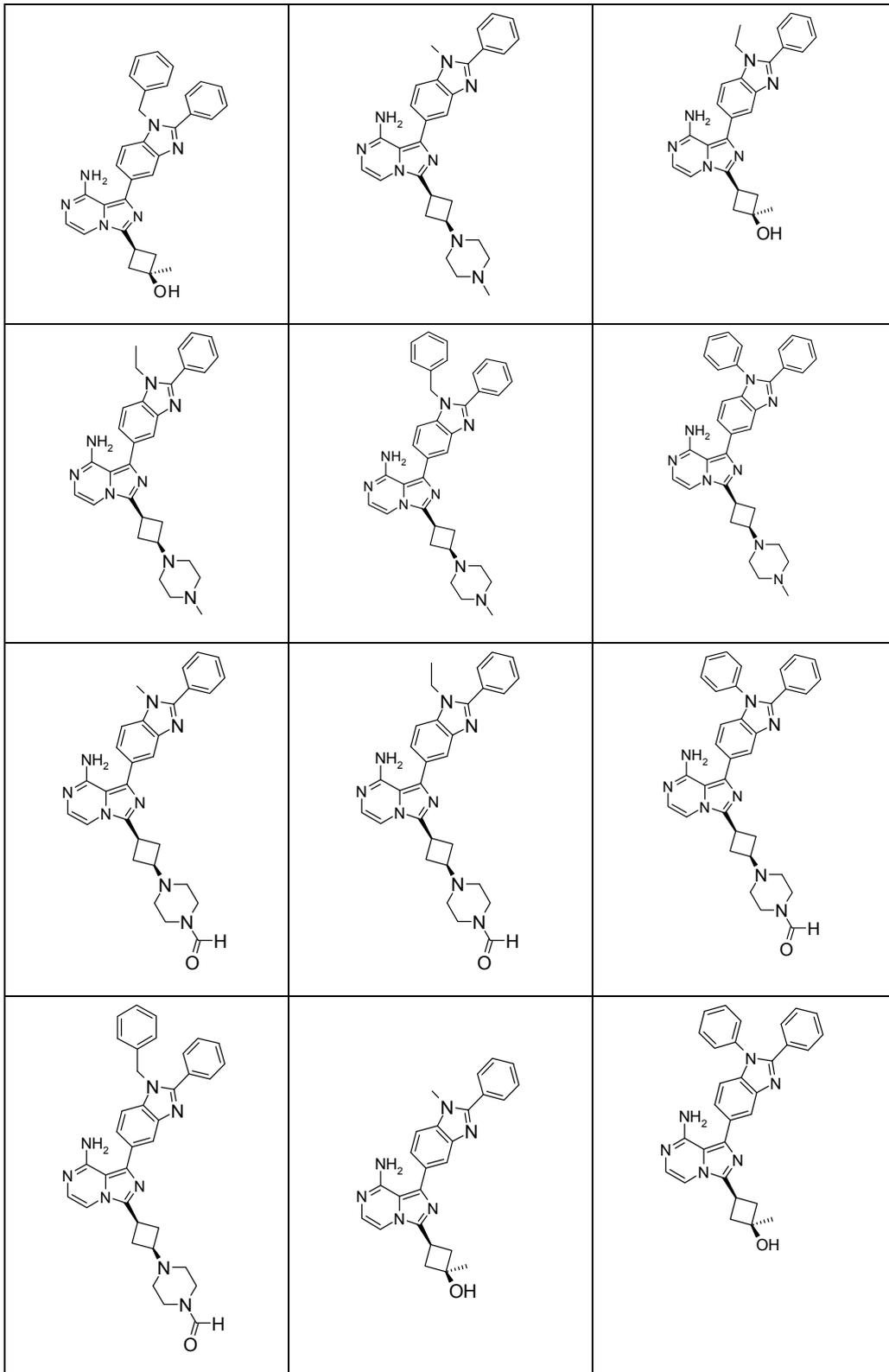




		 Quiral
	 Quiral	
		
		
	 Quiral	 Quiral

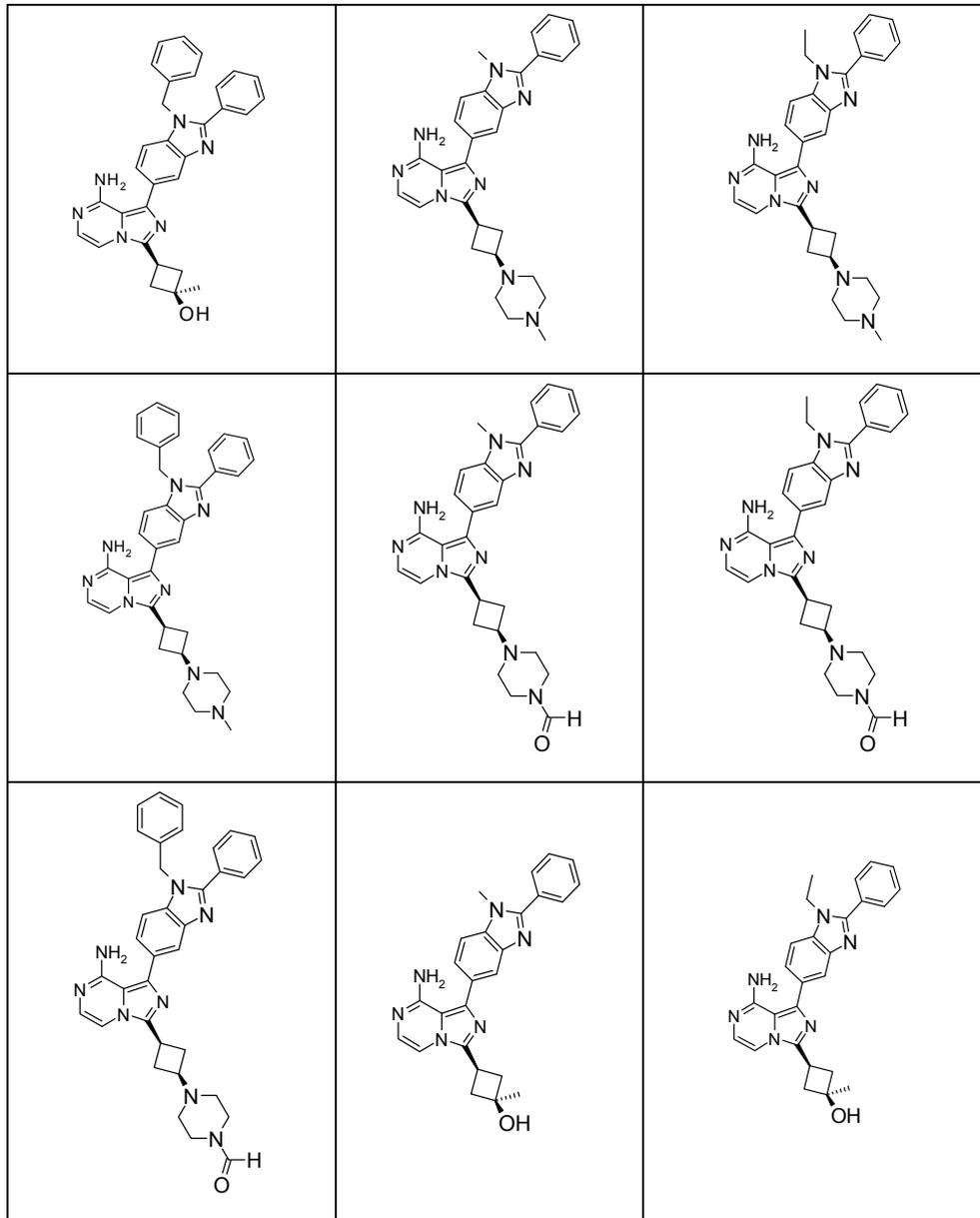


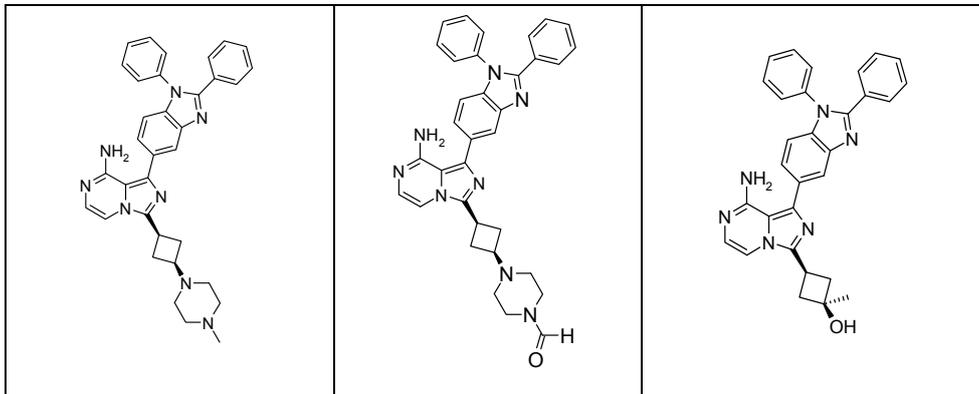
		
		
		
		
		



o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

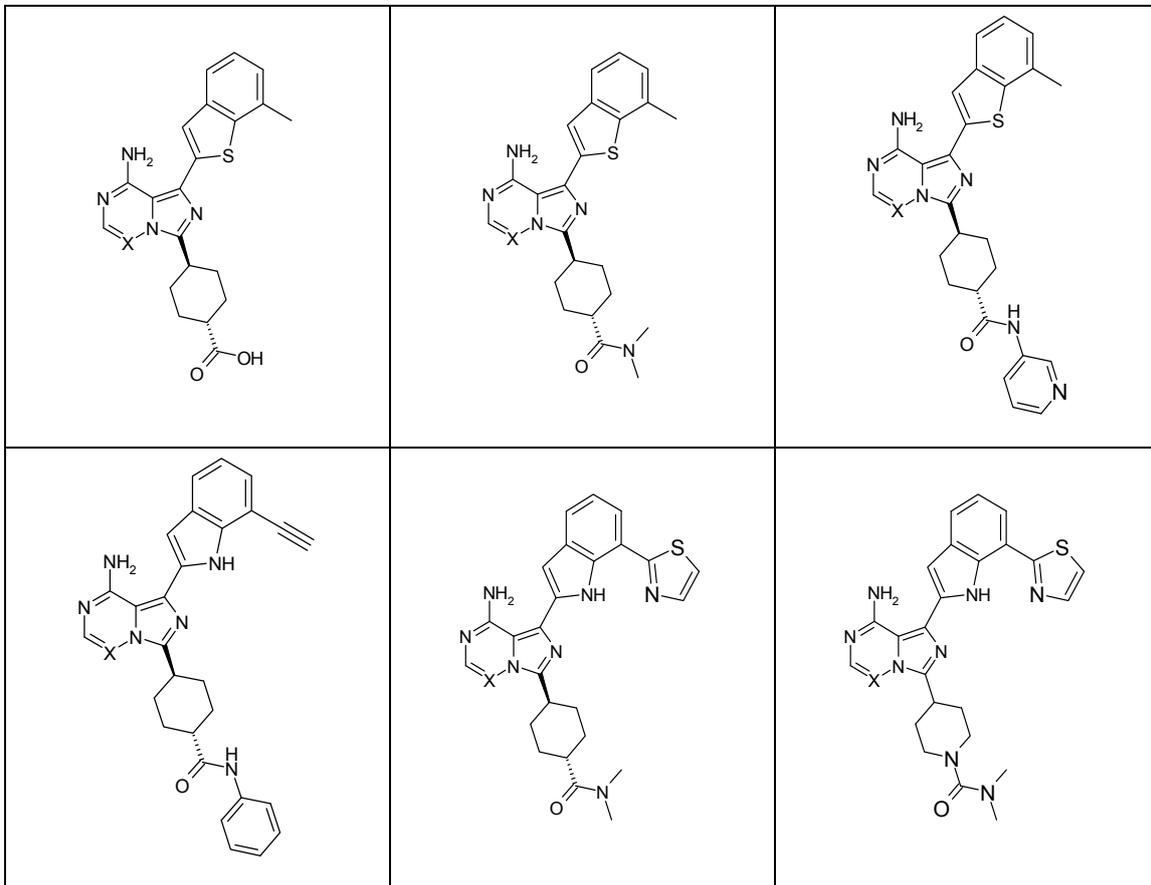
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:

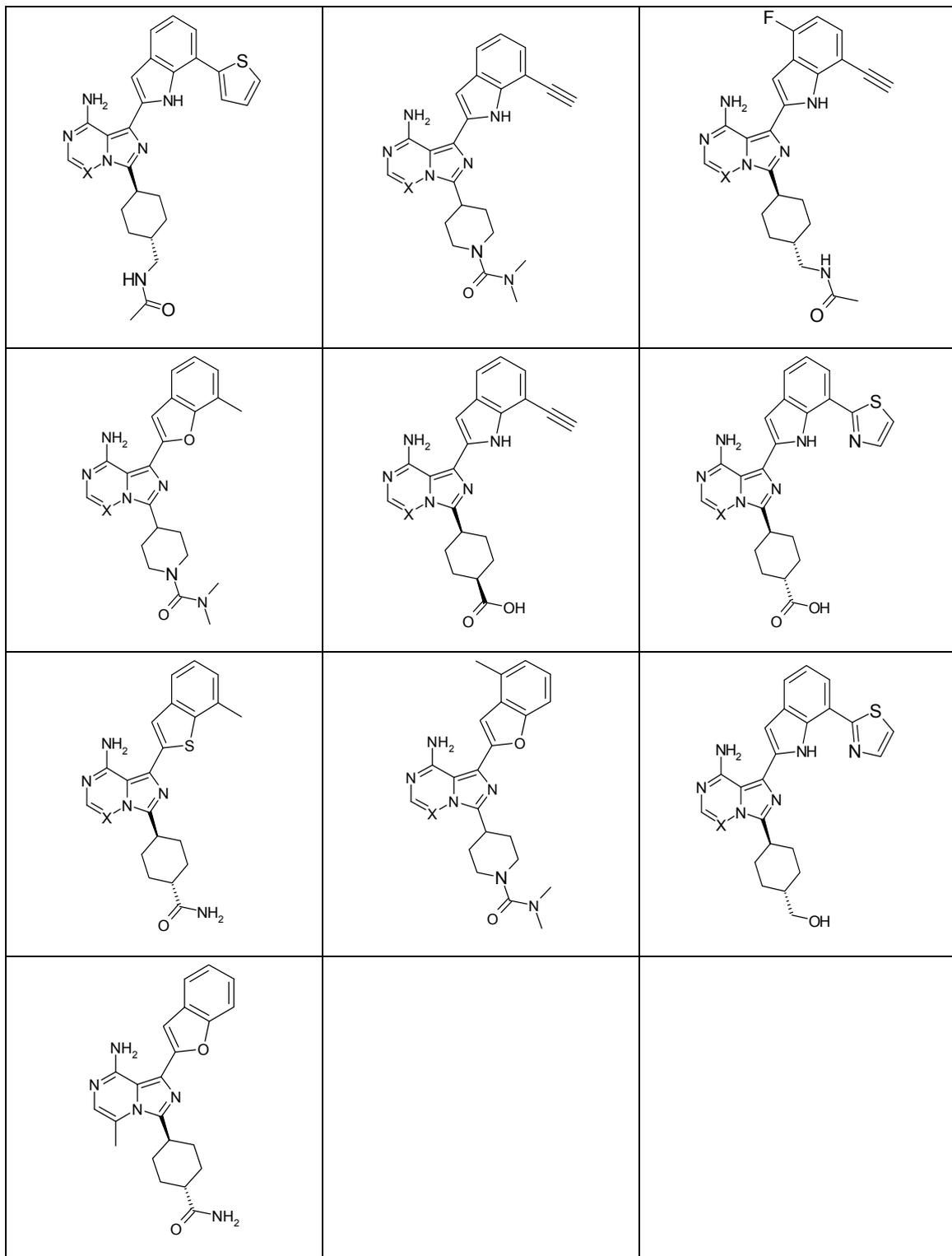


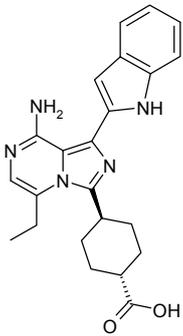
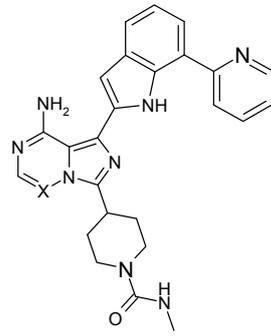
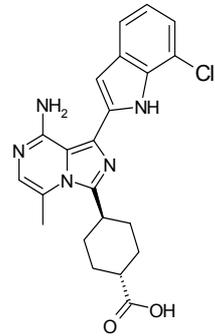


o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de:



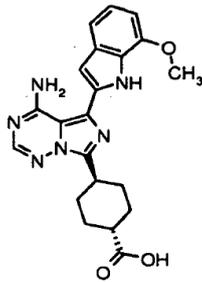


donde X_1 es N o CH;

o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

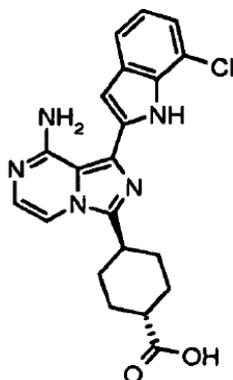
12. El compuesto:



5

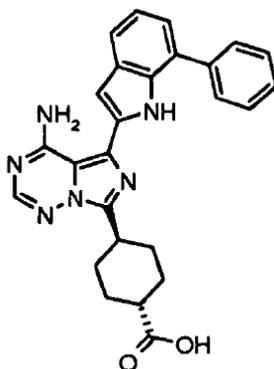
o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto:



o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto:



5 o una sal que sea farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición que incluya un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición que incluya un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un agente antineoplásico, antitumoral, antiangiogénico o quimioterapéutico.

10 17. Una composición que incluya un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un agente citotóxico o anticanceroso inhibidor de la angiogénesis.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del trastorno hiperproliferativo.

15 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde el trastorno hiperproliferativo es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de la sangre, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer del tracto GI, linfoma, carcinoma de células renales, linfoma de células del manto o cáncer de endometrio.

20 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento de la artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple o inmunosupresión.

21. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer

5

de pulmón, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, cáncer de la sangre, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer del tracto GI, linfoma, carcinoma de células renales, linfoma de células del manto, artritis reumatoide, síndromes hamartomatosos, rechazo de trasplante, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple o inmunosupresión.