

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 372 694**

(51) Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04795392 .2**

(96) Fecha de presentación: **14.10.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1675860**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

(54) Título: **INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA DE IMIDAZO[1,5-A]PIRAZINA.**

(30) Prioridad:  
**15.10.2003 US 511712 P**

(73) Titular/es:  
**OSI Pharmaceuticals, LLC  
1 Bioscience Park Drive  
Farmingdale, NY 11735, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.01.2012**

(72) Inventor/es:  
**BECK, Patricia, Anne;  
CESARIO, Cara;  
COX, Matthew;  
DONG, Han-Qing;  
FOREMAN, Kenneth;  
MULVIHILL, Mark, Joseph;  
NIGRO, Anthony, Innocenzo;  
SAROGLOU, Lydia;  
STEINIG, Arno, G.;  
SUN, Yingchuan;  
WENG, Qinghua;  
WERNER, Douglas;  
WILKES, Robin y  
WILLIAMS, Jonathan**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.01.2012**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 372 694 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

Inhibidores de tirosina cinasa de imidazo[1,5-A]pirazina

Antecedentes de la invención

La invención presente se refiere a imidazopirazinas novedosas, sus sales y composiciones que las comprenden. En particular, la presente invención se refiere a imidazopirazinas como nuevos inhibidores de tirosina cinasa que inhiben enzimas de tirosina cinasa en animales, incluyendo seres humanos, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de diferentes enfermedades y afecciones tales como cáncer.

Las fosforil transferasas son una gran familia de enzimas que transfieren grupos que contienen fósforo desde un sustrato a otro. Las cinasas son una clase de enzimas que funcionan en la catálisis de la transferencia de fosforilo.

10 Normalmente, la fosforilación es una reacción de transferencia de un grupo fosfato desde ATP al sustrato de proteína. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las proteínas cinasas, al menos con 400 identificadas, constituyen la subfamilia más grande de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas y son responsables del control de una gran variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Las proteínas cinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos que fosforilan 15 (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, etc.). Se han identificado los motivos de secuencia de proteínas cinasas que corresponden generalmente con cada una de estas familias de cinasas. Las lípido cinasas (por ejemplo, PI3K) constituyen un grupo separado de cinasas con una similitud estructural a las proteínas cinasas.

El "dominio de cinasa" aparece en varios polipéptidos que sirven una variedad de funciones. Estos polipéptidos incluyen, por ejemplo, receptores transmembrana, polipéptidos asociados a receptores intracelulares, polipéptidos localizados en el citoplasma, polipéptidos localizados en el núcleo y polipéptidos localizados en subcélulas. La actividad de las proteínas cinasas se puede regular por una variedad de mecanismos y cualquier proteína individual se puede regular por más de un mecanismo. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por otras cinasas, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-lípido, interacciones proteína-polinucleótido, unión a ligando y modificación postraduccional.

25 La fosforilación de proteínas diana se produce en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y de diferenciación, etc.), eventos de ciclo celular, tensiones medioambientales o nutritivas, etc. Las proteínas y lípido cinasas regulan muchos procesos celulares diferentes añadiendo grupos fosfato a dianas tales como proteínas o lípidos. Estos procesos celulares incluyen, por ejemplo, proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, eventos del ciclo celular, apoptosis, movilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización. La fosforilación catalizada por cinasas actúa como interruptores de encendido/apagado moleculares para modular o regular la función biológica de la proteína diana. Por tanto, las proteínas y lípido cinasas pueden funcionar en las vías de señalización para activar o inactivar, o modular la actividad (directa o bien indirectamente) de las dianas. Estas dianas pueden incluir, por ejemplo, enzimas metabólicas, proteínas reguladoras, receptores, proteínas citoesqueléticas, canales o bombas de iones, o factores de transcripción.

35 Una lista parcial de proteínas cinasas incluye abl, AKT, bcr-abl, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDKS, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRaf1, CSF1r, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, Erk, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ron, tie, tie2, TRK, Yes y Zap70. Por tanto, las proteínas cinasas representan una gran familia de proteínas que desempeñan un papel principal en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, manteniendo el control sobre la función celular. La señalización incontrolada debida al control defectuoso de fosforilación de proteínas ha estado implicada en varias enfermedades y afecciones de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedad y afecciones del sistema inmunitario, enfermedad y condiciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, dermatología y angiogénesis.

40 El interés inicial en las proteínas cinasas como dianas farmacológicas se estimuló por los hallazgos de que muchos oncogenes víricos codifican proteínas cinasas celulares modificadas estructuralmente con actividad de enzima constitutiva. Uno de los primeros ejemplos fue el virus del sarcoma de Rous (RSV) o virus del sarcoma aviar (ASV), que provocaba tumores altamente malignos del mismo tipo o sarcomas dentro de los pollos infectados. 45 Posteriormente, la actividad desregulada de las proteínas cinasas, que resultan de una variedad de mecanismos, ha estado implicada en la fisiopatología de varios trastornos humanos importantes incluyendo, por ejemplo, cáncer, afecciones del SNC y enfermedades inmunológicamente relacionadas. El desarrollo de inhibidores selectivos de proteínas cinasas que puedan bloquear las patologías y/o los síntomas de la enfermedad que resultan de la actividad aberrante de las proteínas cinasas se ha convertido en un objetivo terapéutico importante.

50 55 Las proteínas tirosina cinasas (PTK) son enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina específicos en proteínas celulares. Esta modificación postraduccional de las proteínas de sustrato, que a menudo son enzimas, actúa como un interruptor molecular regulando la proliferación, activación o diferenciación celular (para una revisión, véase Schlessinger y Ullrich, 1992, Neuron 9:383-391). Se ha observado actividad de PTK aberrante o excesiva en

muchos estados de enfermedad incluyendo trastornos proliferativos benignos y malignos así como enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmunitario (por ejemplo, trastornos autoinmunitarios), rechazo de alijoíerto, y enfermedad de injerto contra huésped. Además, las PTK de receptores específicos de células endoteliales, tales como KDR y Tie-2 median en el proceso angiogénico, y por tanto están implicadas en el apoyo de la evolución de cánceres y otras enfermedades que implican una vascularización inapropiada (por ejemplo, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debida a degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, retinopatía de prematuridad, hemangiomas infantiles).

Las tirosina cinasas pueden ser de tipo receptoras (que tienen dominios extracelular, transmembrana e intracelular) o de tipo no receptoras (siendo completamente intracelular). Los receptores tirosina cinasas (RTK) comprenden una gran familia de receptores transmembrana con al menos diecinueve subfamilias de RTK distintas que tienen diferentes actividades biológicas. La familia de RTK incluye receptores que son cruciales para el crecimiento y la diferenciación de una variedad de tipos celulares (Yarden y Ullrich, Ann. Rev. Biochem. 57:433-478, 1988; Ullrich y Schlessinger, Cell 61:243-254, 1990). La función intrínseca de las RTK se activa sobre la unión a ligando, lo que da como resultado la fosforilación del receptor y de múltiples sustratos celulares, y posteriormente una variedad de respuestas celulares (Ullrich y Schlessinger, 1990, Cell 61:203-212). Por tanto, la transducción de señal mediada por RTK se inicia por la interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido normalmente por dimerización del receptor, estimulación de la actividad de proteína tirosina cinasa intrínseca y transfosforilación del receptor. Los sitios de unión se crean así por moléculas de transducción de señal intracelular y conducen a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática que facilita la respuesta celular apropiada tal como división celular, diferenciación, efectos metabólicos, y cambios en el microentorno extracelular (véase, Schlessinger y Ullrich, 1992, Neuron 9:1-20).

Las proteínas con dominios SH2 (homología src tipo 2) o de unión a fosftirosina (PTB) unen receptores de tirosina cinasa activados y sus sustratos con alta afinidad para propagar señales dentro de la célula. Ambos dominios reconocen la fosftirosina. (Fantl y col., 1992, Cell 69:413-423; Songyang y col., 1994, Mol. Cell. Biol. 14:2777-2785; Songyang y col., 1993, Cell 72:767-778; y Koch y col., 1991, Science 252:668-678; Shoelson, Curr Opin. Chem. Biol. (1997), 1(2), 227-234; Cowburn, Curr Opin. Struct. Biol. (1997), 7(6), 835-838). Se han identificado varias proteínas de sustrato intracelular que se asocian con RTK. Se pueden dividir en dos grupos principales: (1) sustratos que tienen un dominio catalítico; y (2) sustratos que carecen de ese dominio que sirven como adaptadores y se asocian con moléculas catalíticamente activas (Songyang y col., 1993, Cell 72:767-778). La especificidad de las interacciones entre receptores o proteínas y dominios SH2 o PTB de sus sustratos se determina por los residuos de aminoácidos que rodean inmediatamente el residuo de tirosina fosforilado. Por ejemplo, las diferencias en las afinidades de unión entre dominios SID y las secuencias de aminoácidos que rodean los residuos de fosftirosina sobre receptores particulares se correlacionan con las diferencias observadas en sus perfiles de fosforilación de sustrato (Songyang y col., 1993, Cell 72:767-778). Las observaciones sugieren que la función de cada receptor tirosina cinasa no sólo se determina por su patrón de expresión y disponibilidad de ligando sino también por el conjunto de vías de transducción de señal corriente abajo que se activan por un receptor particular así como el tiempo y la duración de esos estímulos. Por tanto, la fosforilación proporciona una etapa reguladora importante que determina la selectividad de las vías de señalización atraídas por receptores del factor de crecimiento específicos, así como receptores del factor de diferenciación.

Se ha sugerido que varios receptor tirosina cinasas tales como FGFR-1, PDGFR, Tie-2 y c-Met, y factores de crecimiento que se unen a ellos, desempeñan un papel en la angiogénesis, aunque algunos pueden promover la angiogénesis indirectamente (Mustonen y Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995). Un receptor tirosina cinasa de este tipo, conocido como "cinasa de hígado fetal 1" (FLK-1), es un miembro de la subclase de tipo III de RTK. La FLK-1 humana también se conoce como "receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa" (KDR) (Terman y col., Oncogene 6:1677-83, 1991). También se denomina "receptor del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares 2" (VEGFR-2) ya que une el factor de crecimiento de células endoteliales vasculares (VEGF) con alta afinidad. La versión murina de FLK-1/VEGFR-2 también se ha denominado NYK. (Oelrichs y col, Oncogene 8(1):11-15, 1993). Numerosos estudios (tales como los comunicados en Millauer y col., *supra*), sugieren que VEGF y FLK-1/KDR/VEGFR-2 son un par receptor-ligando que desempeña un papel importante en la proliferación de células endoteliales vasculares (vasculogénesis), y la formación y proliferación de vasos sanguíneos (angiogénesis). Por consiguiente, el VEGF desempeña un papel en la estimulación de la angiogénesis tanto normal como patológica (Jakeman y col., Endocrinology 133:848-859, 1993; Kolch y col., Breast Cancer Research and Treatment 36: 139-155, 1995; Ferrara y col., Endocrine Reviews 18(1): 4-25, 1997; Ferrara y col., Regulation of Angiogenesis (ed. L D. Goldberg y E.M. Rosen), 209-232, 1997). Además, el VEGF ha estado implicado en el control y potenciación de la permeabilidad vascular (Connolly, y col., 1, Biol. Chem. 264:20017-20024, 1989; Brown y col., Regulation of Angiogenesis (ed. LD. Goldberg y E.M. Rosen), 233-269, 1997).

Otro RTK de subclase de tipo III relacionado con FLK-1/KDR (DeVries y col. Science 255:989-991, 1992; Shibuya y col., Oncogene 5:519-524, 1990) es "tirosina cinasa I similar a fms" (Flt-1), también denominado "receptor del factor de crecimiento de células endoteliales vasculares 1" (VEGFR-1). Los miembros de las subfamilias FLK-1/KDR/VEGFR-2 y Flt-WEGPR-1 se expresan principalmente en células endoteliales. Estos miembros de subclase se estimulan específicamente por miembros de la familia de VEGF de ligandos (Klagsbom y D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7: 259270, 1996). El VEGF se une a Flt-1 con una afinidad más alta que a FLK-1/KDR y es mitogénico hacia células endoteliales vasculares (Terman y col., 1992, *supra*; Mustonen y col. *supra*; DeVries y col.,

supra). Se cree que Flt-1 es esencial para la organización endotelial durante el desarrollo vascular. La expresión de Flt-1 está asociada con el desarrollo vascular temprano en embriones de ratón, y con la neovascularización durante la cicatrización de heridas (Mustonen y Alitalo, *supra*). La expresión de Flt-1 en monocitos, osteoclastos, y osteoblastos, así como en tejidos de adulto tales como glomérulos renales sugiere una función adicional para este receptor que no está relacionada con el crecimiento celular (Mustonen y Alitalo, *supra*).

El factor de crecimiento de la placenta (P1GF) tiene una secuencia de aminoácidos que muestra una homología significativa con la secuencia de VEGF (Park y col., *1. Biol. Chem.* 269:25646-54,1994; Maglione y col. *Oncogene* 8:925-31, 1993). Como con el VEGF, diferentes especies de P1GF surgen del ayuste alternativo de ARNm, y la proteína existe en forma dimérica (Park y col., *supra*). P1GF-1 y P1GF-2 se unen a Flt-1 con alta afinidad, y P1GF-2 también se une ávidamente a neuropilina-1 (Migdal y col., *1. Biol. Chem.* 273 (35): 22272-22278), pero tampoco se une a FLK-1/KDR (Park y col., *supra*). Se ha comunicado que P1GF potencia tanto la permeabilidad vascular como el efecto mitogénico de VEGF sobre células endoteliales cuando VEGF está presente a bajas concentraciones (supuestamente debido a la formación de heterodímeros) (Park y col., *supra*).

Se cree que VEGF-B desempeña un papel en la regulación de la degradación de la matriz extracelular, la adhesión celular y la migración a través de la modulación de la expresión y de la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno y del activador de plasminógeno de tipo urocinasa 1 (Pepper y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1998), 95(20):11709-11714).

El VEGF-C también se puede unir a KDR/VEGFR-2 y estimular la proliferación y migración de células endoteliales *in vitro* y la angiogénesis en modelos *in vivo* (Lymboussaki y col., *Am. J Pathol.* (1998), 153(2):395-403; Witzenbichler y col., *Am. J. Pathol.* (1998), 153(2), 381-394). La sobreexpresión transgénica de VEGF-C provoca la proliferación y el alargamiento sólo de vasos linfáticos, mientras que no afecta a los vasos sanguíneos. A diferencia de VEGF, la expresión de VEGF-C no está inducida por hipoxia (Ristimaki y col., *J. Biol. Chem.* (1998), 273 (14), 8413-8418).

Estructuralmente similar a VEGF-C, se comunica que VEGF-D se une y activa al menos dos VEGFR, VEGFR-3/Flt-4 y KDR/VEGFR-2. Se clonó originalmente como un mitógeno inducible de c-fos por fibroblastos y se expresa más prominentemente en las células mesenquimales del pulmón y la piel (Achen y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S. A.* (1998), 95(2), 548-553 y referencias citadas en el mismo). Se ha reivindicado que VEGF, VEGF-C y VEGF-D inducen incrementos en la permeabilidad vascular *in vivo* en un ensayo de Miles cuando se inyectan en tejido cutáneo (documentos PCT/US97/14696; WO98/07832, Witzenbichler y col., *supra*). El papel fisiológico y la importancia de estos ligandos en la modulación de la hiperpermeabilidad vascular y respuestas endoteliales en tejidos en los que se expresan sigue siendo incierto.

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia recientemente descubierta de RTK específicos de células endoteliales implicados en procesos angiogénicos críticos tales como ramificación, proliferación, remodelación, maduración y estabilidad de los vasos. Tie-2 es el primer RTK de mamífero para el que se han identificado tanto ligandos agonistas (por ejemplo, angiopoyetina 1 ("Ang1"), que estimula la autofosforilación de receptores y la transducción de señales) como ligandos antagonistas (por ejemplo, angiopoyetina 2 ("Ang2")). El modelo actual sugiere que la estimulación de Tie-2 cinasa por el ligando Ang1 está implicada directamente en la ramificación, proliferación y el crecimiento de nuevos vasos, y en la atracción e interacción de células de soporte periendocteliales importantes para mantener la integridad de los vasos e inducir la inactividad. La ausencia de estimulación por Ang1 de Tie-2 o la inhibición de la autofosforilación de Tie-2 por Ang2, que se produce a niveles altos en sitios de regresión vascular, puede provocar una pérdida en la estructura vascular y en los contactos matriciales lo que da como resultado la muerte de células endoteliales, especialmente en ausencia de estímulos de crecimiento/supervivencia. Recientemente, se ha encontrado una regulación por aumento significativa de la expresión de Tie-2 dentro del paño sinovial vascular de las articulaciones artríticas de seres humanos, consistente con un papel en la neovascularización inapropiada, lo que sugiere que Tie-2 desempeña un papel en la progresión de la artritis reumatoide. Se han identificado mutaciones puntuales que producen constitutivamente formas activadas de Tie-2 junto con trastornos de malformación venosa humana. Por lo tanto, los inhibidores de Tie-2 son útiles para tratar estos trastornos, y en otras situaciones de neovascularización inapropiada.

Las tirosina cinasas no receptoras representan una colección de enzimas celulares que carecen de secuencias extracelular y transmembrana (véase, Bohlen, 1993, *Oncogene* 8:2025-2031). Se han identificado más de veinticuatro tirosina cinasas no receptoras individuales, comprendiendo once (11) subfamilias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack y LIMK). La subfamilia Src de tirosina cinasas no receptoras está compuesta del mayor número de PTK e incluye Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr y Yrk. La subfamilia de enzimas Src se ha relacionado con la oncogénesis y las respuestas inmunitarias.

Plk-1 es una serina/treonina quinasa que es un regulador importante de la progresión de ciclo celular. Desempeña papeles críticos en el ensamblaje y la función dinámica del aparato fusiforme mitótico. También se ha demostrado que Plk-1 y cinasas relacionadas están estrechamente implicadas en la activación e inactivación de otros reguladores del ciclo celular, tales como cinasas dependientes de ciclina. Los altos niveles de expresión de Plk-1 están asociados con actividades de proliferación celular. A menudo se encuentra en tumores malignos de diferentes orígenes. Se espera que los inhibidores de Plk-1 bloquen la proliferación celular del cáncer por procesos de ruptura que implican husos mitóticos y cinasas dependientes de ciclina inapropiadamente activadas.

- Cdc2 (cdk1)/ciclina B es otra enzima de serina/treonina cinasa que pertenece a la familia de cinasas dependientes de ciclina (cdk). Estas enzimas están implicadas en la transición crítica entre diferentes fases de la progresión del ciclo celular. Se cree que la proliferación celular incontrolada, el rasgo característico de cáncer, es dependiente de las actividades de cdk elevadas en estas células. La pérdida de control de la regulación de cdk es un evento frecuente en las enfermedades hiperproliferativas y en el cáncer (Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter y Pines, Cell, 79:573-582 (1994)). La inhibición de las actividades de cdk elevadas en células cancerígenas por inhibidores de cdc2/ciclina B cinasa podría suprimir la proliferación y puede restaurar el control normal de la progresión del ciclo celular.
- Las células malignas están asociadas con la pérdida de control sobre uno o más elementos del ciclo celular. Estos elementos varían desde los receptores de superficie celular hasta los reguladores de transcripción y traducción, incluyendo los factores de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) y factor de crecimiento insulínico de tipo 2 (IGF-2). [M.J. Ellis, "The Insulin-Like Growth Factor Network and Breast Cancer", Breast Cancer, Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics, Humana Press 1999]. El sistema de factor de crecimiento insulínico consiste en familias de ligandos, proteínas de unión al factor de crecimiento insulínico, y receptores.
- Un papel fisiológico importante del sistema de IGF-1 es la promoción del crecimiento y regeneración normales, y el IGF-1R sobreexpresado puede iniciar la mitogénesis y promover la transformación neoplásica dependiente de ligandos. Además, IGF-1R desempeña un papel importante en el establecimiento y mantenimiento del fenotipo maligno.
- IGF-1R existe como heterodímero, con varios puentes disulfuro. El sitio catalítico de tirosina cinasa y el sitio de unión a ATP están localizados en la porción citoplasmática de la subunidad beta. A diferencia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), no se han identificado formas oncogénicas mutantes del IGF-1R. Sin embargo, se ha demostrado que varios oncogenes afectan a la expresión de IGF-1 e IGF-1R. Se ha observado la correlación entre una reducción de la expresión de IGF-1R y la resistencia a la transformación. La exposición de las células al ARNm antisentido para ARN de IGF-1R evita el crecimiento en agar blando de varias líneas celulares de tumores humanos.
- La apoptosis es un proceso fisiológico ubicuo usado para eliminar células dañadas o no deseadas en organismos pluricelulares. Se cree que la desregulación de la apoptosis está implicada en la patogénesis de muchas enfermedades humanas. El fallo en la muerte celular programada ha estado implicado en varios cánceres, así como en trastornos autoinmunitarios. En cambio, el incremento en la apoptosis está asociado con una variedad de enfermedades que implican la pérdida celular tales como trastornos neurodegenerativos y sida. Como tal, los reguladores de la apoptosis se han convertido en un objetivo terapéutico importante. Ahora se establece que un medio importante de la supervivencia de tumor es escapar de la apoptosis. IGF-1R abroga la progresión a apoptosis, tanto *in vivo* como *in vitro*. También se ha demostrado que una disminución en el nivel de IGF-1R por debajo de niveles naturales provoca la apoptosis de células tumorales *in vivo*. Parece que la capacidad de disruptión de IGF-1R para provocar la apoptosis disminuye en células no oncogénas, normales.
- La actividad de proteína cinasa inapropiadamente alta ha estado implicada en muchas enfermedades que resultan de la función celular anormal. Esto podría surgir directa o bien indirectamente, por fallo de los mecanismos de control apropiados para la cinasa, relacionados con la mutación, sobreexpresión o activación inapropiada de la enzima; o por sobre- o subproducción de citocinas o factores de crecimiento que también participan en la transducción de señales corriente arriba o corriente abajo de la cinasa. En todos estos casos, se podría esperar que la inhibición selectiva de la acción de la cinasa tenga un efecto beneficioso.
- El receptor del factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1 (IGF-1R) es un RTK transmembrana que se une principalmente a IGF-1 pero también a IGF-II e insulina con afinidad más baja. La unión de IGF-1 a su receptor da como resultado la oligomerización del receptor, activación de tirosina cinasa, autofosforilación del receptor intermolecular y fosforilación de sustratos celulares (los sustratos importantes son IRS1 y Shc). El IGF-1R activado por ligando induce la actividad mitogénica en células normales y desempeña un papel importante en el crecimiento anormal.
- Varios informes clínicos subrayan el importante papel de la vía de IGF-1 en el desarrollo de tumores humanos: 1) la sobreexpresión de IGF-1R se encuentra frecuentemente en determinados tumores (mama, colon, pulmón, sarcoma) y a menudo se asocia con un fenotipo agresivo. 2) las concentraciones altas de IGF1 en circulación se correlacionan fuertemente con riesgo de cáncer de próstata, pulmón y mama. Además, el IGF-1R se requiere para el establecimiento y mantenimiento del fenotipo transformado *in vitro* e *in vivo* (Baserga R. Exp. Cell. Res., 1999, 253, 1-6). La actividad de cinasa de IGF-1R es esencial para la actividad de transformación de varios oncogenes: EGFR, PDGFR, antígeno T de SV40, Ras activado, Raf, y v-Src. La expresión de IGF-1R en fibroblastos normales induce fenotipos neoplásicos, que después pueden formar tumores *in vivo*. La expresión de IGF-1R desempeña un papel importante en el crecimiento independiente del anclaje. También se ha demostrado que IGF-1R protege las células de la apoptosis inducida por quimioterapia, radiación y citocina. En cambio, se ha demostrado que la inhibición de IGF-1R endógeno por IGF-1R negativo dominante, la formación de triple hélice o el vector de expresión antisentido reprimen la actividad de transformación *in vitro* y el crecimiento de tumor en modelos animales.

Se ha encontrado que muchas de las tirosina cinasas, ya sea RTK o tirosina cinasa no receptora, están implicadas en las vías de señalización celular implicadas en numerosas afecciones patógenas, incluyendo cáncer, psoriasis y otros trastornos hiperproliferativos o respuestas inmunitarias. Por lo tanto, se están llevando a cabo numerosas investigaciones para encontrar inhibidores de cinasas implicados en mediar o mantener los estados de enfermedad para tratar tales enfermedades. Ejemplos de estas investigaciones de cinasas incluyen, por ejemplo: (1) inhibición de c-Src (Brickell, Critical Reviews in Oncogenesis, 3:401-406 (1992); Courtneidge, Seminars in Cancer Biology, 5:236-246 (1994)), raf (Powis, Pharmacology & Therapeutics, 62:57-95 (1994)) y las cinasas dependientes de ciclina (CDK) 1, 2 y 4 en cáncer (Pines, Current Opinion in Cell Biology, 4:144-148 (1992); Lees, Current Opinion in Cell Biology, 7:773-780 (1995); Hunter y Pines, Cell, 79:573-582 (1994)), (2) inhibición de cinasa CDK2 o PDGF-R en restenosis (Buchdunger y col., Proceedings of the National Academy of Science USA, 92:2258-2262 (1995)), (3) inhibición de cinasas CDK5 y GSK3 en Alzheimer (Hosoi y col., Journal of Biochemistry (Tokio), 117:741-749 (1995); Aplin y col., Journal of Neurochemistry, 67:699-707 (1996), (4) inhibición de cinasa c-Src en osteoporosis (Tanaka y col., Nature, 383:528-531 (1996), (5) inhibición de cinasa GSK-3 en diabetes de tipo-2 (Borthwick y col., Biochemical & Biophysical Research Communications, 210:738-745 (1995), (6) inhibición de la cinasa p38 en inflamación (Badger y cols., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279:1453-1461 (1996)), (7) inhibición de VEGF-R 1-3 y cinasas TIE-1 y 2 en enfermedades que implican angiogénesis (Shawver y col., Drug Discovery Today, 2:50-63 (1997)), (8) inhibición de cinasa UL97 en infecciones víricas (He y col., Journal of Virology, 71:405-411 (1997)), (9) inhibición de cinasa CSF-1R en enfermedades óseas y hematopoyéticas (Myers y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7: 421-424 (1997), y (10) inhibición de cinasa Lck n enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplante (Myers y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 7:417-420 (1997)).

Los inhibidores de determinadas cinasas pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades si la cinasa no está mal regulada, pero sin embargo, es esencial para el mantenimiento del estado de enfermedad. En este caso, la inhibición de la actividad de cinasa actuaría como cura o bien como paliativo para estas enfermedades. Por ejemplo, muchos virus, tales como virus de papiloma humano, interrumpen ciclo celular y conducen a las células a la fase S del ciclo celular (Vousden, FASEB Journal, 7:8720879 (1993)). Al evitar que las células entren en la síntesis de ADN después de una infección vírica por inhibición de actividades que inician la fase S esencial tales como CDK2, se puede interrumpir el ciclo de vida del virus evitando la replicación del virus. Se puede usar este mismo principio para proteger las células normales del cuerpo de la toxicidad de agentes quimioterapéuticos específicos de ciclo (Stone y col., Cancer Research, 56:3199-3202 (1996); Kohn y col., Journal of Cellular Biochemistry, 54:44-452 (1994). La inhibición de CDK 2 o 4 evitará la progresión dentro del ciclo en células normales y limitará la toxicidad de citotóxicos que actúan en la fase S, G2 o mitosis.

Además, también se ha demostrado que la actividad de CDK2/ciclina E regula NF-kB. La inhibición de la actividad de CDK2 estimula la expresión génica dependiente de NF-kB, un evento mediado a través de interacciones con el coactivador p300 (Perkins y col., Science, 275:523-527 (1997)). NF-kB regula los genes implicados en respuestas inflamatorias (tales como factores de crecimiento hematopoyéticos, quimiocinas y moléculas de adhesión a leucocitos) (Baeuerle y Henkel, Annual Review of Immunology, 12:141-179 (1994)) y puede que esté implicado en la supresión de señales apoptóticas dentro de la célula (Beg y Baltimore, Science, 274:782-784 (1996); Wang y col., Science, 274:784-787 (1996); Van Antwerp y col., Science, 274:787-789 (1996)). Por tanto, la inhibición de CDK2 puede suprimir la apoptosis inducida por fármacos citotóxicos por medio de un mecanismo que implica a NF-kB y ser útil cuando la regulación de NF-kB desempeñe un papel en la etiología de enfermedad.

Un ejemplo adicional de la utilidad de la inhibición de cinasas son las infecciones fúngicas: La aspergilosis es una infección común en pacientes immunodeprimidos (Armstrong, Clinical Infectious Diseases, 16: 1- 7 (1993)). La inhibición de las cinasas Cdc2/CDC28 o Nim A en Aspergillus (Osmani y col., EMBO Journal, 10:2669-2679 (1991); Osmani y col., Cell, 67:283-291 (1991)) puede provocar la detención o la muerte en los hongos, tratando eficazmente estas infecciones.

Por lo tanto, es deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiben específicamente la transducción de señal y la proliferación celular modulando la actividad de tirosina y serina/treonina cinasas receptoras y no receptoras para regular y modular la proliferación, diferenciación, o metabolismo celular anormal o inapropiado. En particular, sería beneficiosa la identificación de procedimientos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina cinasa que es esencial para procesos angiogénicos o la formación de hipermeabilidad vascular que conduzca a edema, ascitis, efusiones, exudados y extravasación macromolecular y deposición matricial así como trastornos asociados.

En vista de la importancia de las PTK para el control, la regulación y la modulación de la proliferación celular y las enfermedades y trastornos asociados con la proliferación celular anormal, se han realizado muchos intentos para identificar inhibidores de tirosina cinasas receptoras y no receptoras usando una variedad de enfoques, incluyendo el uso de ligandos mutantes (patente de los EE.UU. N.º 4.966.849), receptores solubles y anticuerpos (publicación de patente internacional N.º WO 94/10202; Kendall y Thomas, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci 90:10705-09; Kim y col., 1993, Nature 362:841-844), ligandos de ARN (Jellinek, y col., Biochemistry 33:1045056; Takano, y col., 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, y col. 1992, Exp. Cell Res. 199:56-62; Wright, y col., 1992,1. Cellular Phys. 152:448-57) e inhibidores de tirosina cinasa (publicación de patente internacional N.º WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; patente de EE. UU. N.º 5,330,992; Mariani, y col., 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268).

Más recientemente, se han realizado intentos para identificar moléculas pequeñas que actúen como inhibidores de tirosina cinasas. En general, se han descrito compuestos de arilo bis-, mono-cíclicos, bicíclicos o heterocíclicos (publicación de patente internacional N.º WO 92/20642) y derivados de vinileno-azaindol (publicación de patente internacional N.º WO 94/14808) como inhibidores de tirosina cinasas. Compuestos de estirilo (patente de EE. UU. N.º 5.217.999), compuestos de piridilo sustituidos con estirilo (patente de EE. UU. N.º 5.302.606), determinados derivados de quinazolina (Solicitud EP N.º 0566266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4): 475-478), selenoindoles y selénidos (publicación de patente internacional N.º WO 94/03427), compuestos polihidroxílicos tricíclicos (publicación de patente internacional N.º WO 92/21660) y compuestos de ácido bencilfosfónico (publicación de patente internacional N.º WO 91/15495) se han descrito como compuestos para su uso como inhibidores de tirosina cinasas para su uso en el tratamiento de cáncer. Se han descrito anilinocinolininas (documento PCT WO97/34876) y compuestos derivados de quinazolina (publicación de patente internacional N.º WO 97/22596; publicación de patente internacional N.º WO97/42187) inhibidores de angiogénesis y permeabilidad vascular. Se han descrito compuestos de bis(indolilmaleimida) que inhiben isoformas de PKC serina/treonina cinasa particulares cuya función de transducción de señal está asociada con la permeabilidad vascular alterada en enfermedades relacionadas con VEGF (publicación de patente internacional N.º WO 97/40830 y WO 97/40831).

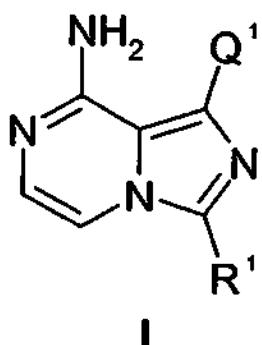
IGF-1R realiza papeles importantes en la división celular, el desarrollo y el metabolismo, y en su estado activado, desempeña un papel en la oncogénesis y la supresión de la apoptosis. Se sabe que IGF-1R se sobreexpresa en varias líneas celulares de cáncer (la sobreexpresión de IGF-1R está ligada a la acromegalia y al cáncer de próstata). En cambio, se ha demostrado que la regulación por disminución de la expresión de IGF-1R da como resultado la inhibición de tumorigénesis y un incremento en la apoptosis de células tumorales.

Las publicaciones de patente internacionales N.º WO 03/018021 y WO 03/018022 describen pirimidinas para el tratamiento de trastornos relacionados con IGF-1R, las publicaciones de patente internacionales N.º WO 02/102804 y WO 02/102805 describen ciclolignanos y ciclolignanos como inhibidores de IGF-1R, la publicación de patente internacional N.º WO 02/092599 describe pirrolopirimidinas para el tratamiento de una enfermedad que responde a una inhibición de la tirosina cinasa IGF-1R, la publicación de patente internacional N.º WO 01/72751 describe pirrolopirimidinas como inhibidores de tirosina cinasas. La publicación de patente internacional N.º WO 00/71129 describe inhibidores de pirrolotriazina de cinasas. La publicación de patente internacional N.º WO 97128161 describe pirrolo[2,3-d]pirimidinas y su uso como inhibidores de tirosina cinasas.

Parrizas, y col. describe tifostinas con actividad inhibidora de IGF-1R in vitro e in vivo (Endocrinology, 138: 1427-1433 (1997)), y la publicación de patente internacional N.º WO 00/35455 describe heteroaril-aryl ureas como inhibidores de IGF-1R. La publicación de patente internacional N.º WO 03/048133 describe derivados de pirimidina como moduladores de IGF-1R. La publicación de patente internacional N.º WO 03/024967 describe compuestos químicos con efectos inhibidores hacia proteínas cinasas. La publicación de patente internacional N.º WO 03/068265 describe procedimientos y composiciones para el tratamiento de afecciones hiperproliferativas. La publicación de patente internacional N.º WO 00/17203 describe pirrolopirimidinas como inhibidores de proteínas cinasas. La publicación de patente japonesa N.º JP 07/133280 describe un compuesto de cefem, su producción y composición antimicrobiana. A. Albert y col., Journal of the Chemical Society, 11: 1540-1547 (1970) describe estudios de pteridina y pteridinas no sustituidas en la posición 4, una síntesis a partir de pirazinas por medio de 3,4-dihidropteridinas. A. Albert y col., Chem. Biol. Pteridines Proc. Int. Symp., 4º, 4: 1-5 (1969) describe una síntesis de pteridinas (no sustituidas en la posición 4) a partir de pirazinas, por medio 3-4-dihidropteridinas.

#### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:

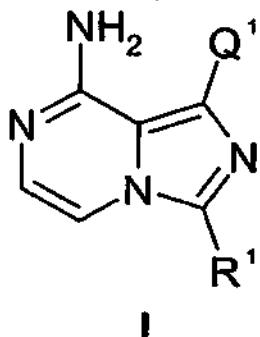


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos de fórmula inhiben la enzima de IGF-1R y son útiles para el tratamiento y/o la prevención de diferentes enfermedades y afecciones que responden a tratamiento por inhibición de IGF-1R. Los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de

serina/treonina y tirosina cinasas. En particular, los compuestos de esta invención son útiles como inhibidores de tirosina cinasas que son importantes en enfermedades hiperproliferativas, especialmente cáncer.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:
- Q<sup>1</sup> es arilo<sup>1</sup>, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes;
- R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes;
- 10 G<sup>1</sup> es halo, -OR<sup>2</sup>, o -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>;
- G<sup>41</sup> es halo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(R<sup>3a</sup>)<sub>j1</sub>, -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>3</sup>, -S(C=O)OR<sup>2</sup>, alquilo C<sub>0-10</sub>, o alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquenilo C<sub>2-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OR<sup>222</sup>, -NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j1a</sub>, -C(O)R<sup>222</sup>, o S(O)<sub>j1a</sub>R<sup>222</sup> independientes; aril-alquilo C<sub>0-10</sub>; o hetaril-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- 15 G<sup>11</sup> es halo, -OR<sup>21</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>(R<sup>3a1</sup>)<sub>j4</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>, alquilo C<sub>0-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más -OR<sup>221</sup>, -NR<sup>221</sup>R<sup>331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j4a</sub>, -CONR<sup>221</sup>R<sup>331</sup> o NR<sup>221</sup>(C=O)R<sup>331</sup> independientes; o aril-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- 20 R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>222</sup>, R<sup>333</sup>, R<sup>333a</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>3a1</sup>, R<sup>2221</sup>, R<sup>3331</sup> y R<sup>333a1</sup> son cada uno independientemente iguales a alquilo C<sub>0-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, aril-alquilo C<sub>0-10</sub> o hetaril-alquilo C<sub>0-10</sub>; o en el caso de -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(R<sup>3a</sup>)<sub>j1</sub> o -NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>338</sup>)<sub>j1a</sub> o -NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>j2a</sub> o -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j3a</sub> o -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j4a</sub> o -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j5a</sub> o -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>j6a</sub>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>222</sup> y R<sup>333</sup> o R<sup>2221</sup> y R<sup>3331</sup> se pueden tomar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado, anillo insaturado, anillo saturado heterocíclico o anillo insaturado heterocíclico de 3-10 miembros, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>111</sup>;
- X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son cada uno independientemente -O- o -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;
- 25 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son alquilo C<sub>0-10</sub>;
- G<sup>111</sup> es alquilo C<sub>0-10</sub> o heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -OR<sup>77</sup> o -NR<sup>77</sup>R<sup>87</sup> independientes; o aril-alquilo C<sub>0-10</sub>; o hetaril-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- 30 R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup>;
- R<sup>77</sup>, R<sup>78</sup>, R<sup>87</sup>, R<sup>88</sup>, R<sup>778</sup> y R<sup>888</sup> son cada uno independientemente alquilo C<sub>0-10</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi;
- 35 n, m, j1, j1a, j2a, j3a, j4, j4a, j5a, j6a, j7 y j8 son cada uno independientemente igual a 0, 1 ó 2; en el que alquilo es grupos alquilo de cadena lineal o ramificada seleccionados del grupos que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, isoocitilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo;
- cicloalquilo es una estructura de anillo alifático cíclico tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclohexilo, 4-clorociclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- arilo es fenilo o naftilo; arilo<sup>1</sup> es fenilo;

aralquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con una porción de arilo que forma una porción puente del resto aril-alquilo;

heterociclico es un anillo saturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre o un sistema de anillos bicíclicos que contiene hasta 10

5 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre en el que el anillo que contiene el heteroátomo es saturado; y

heteroarilo es un anillo insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre o un sistema de anillos insaturados bicíclicos que contiene hasta 10 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre.

10 En un primer aspecto de la invención presente, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q<sup>1</sup> está sustituido por dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> es cada uno independientemente -O- o -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, y en el que n y m son iguales a 1 y las otras variables son como se describen anteriormente para la fórmula I.

15 En una realización preferida del primer aspecto, Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en el que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3(-O-), m = 1 e Y<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>-), y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes; o Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido por dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en el que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 4(-O-), m = 1 e Y<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>-), y R<sup>4</sup> es arilo

20 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes.

En las realizaciones preferidas del primer aspecto, R<sup>1</sup> puede ser arilo, cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, preferentemente R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, más preferentemente, R<sup>1</sup> es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, en el que cicloalquilo puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.

25 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes y las otras variables son como se describen anteriormente para la fórmula I. Preferentemente, R<sup>1</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes; o R<sup>1</sup> es heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.

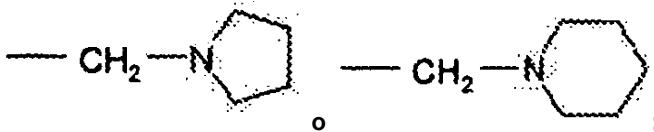
30 En un tercero aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es arilo o aralquilo, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes y las otras variables son como se describe anteriormente para la fórmula I. Preferentemente, R<sup>1</sup> es arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.

35 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco más sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en el que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3(-O-), m = 0, y R<sup>4</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independiente. Preferentemente, R<sup>1</sup> es arilo, cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, más preferentemente R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, y en otra realización preferida, R<sup>1</sup> es cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes. Junto con este aspecto, cicloalquilo puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.

40 En un quinto aspecto de la invención presente, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido por dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en el que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3(-O-), m = 0, y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes. Preferentemente, R<sup>1</sup> es arilo, cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, más preferentemente R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes, y en otra realización preferida, cicloalquilo puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes. Preferentemente, R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con G<sup>41</sup>.

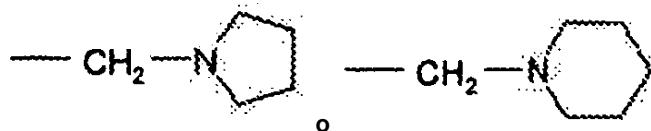
45 En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> y las otras variables son como se describen anteriormente para la fórmula I.

En una realización preferida del sexto aspecto, R<sup>1</sup> es *cis*- o *trans*-ciclobutilo sustituido en la posición 3 con G<sup>11</sup>; G<sup>11</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CO)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CO)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe, -CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,



5 y las otras variables se describen como antes para la fórmula I.

En una realización preferida alternativa del sexto aspecto, R<sup>1</sup> es *cis*- o *trans*-ciclohexilo sustituido en la posición 4 por G<sup>11</sup>; G<sup>11</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHAc, -NH(CO)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CO)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHAc, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe, -CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,



10 y las otras variables se describen como antes para la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos representados por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

[1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina],

1-(3-benciloxifenil)-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

15 3-bencil-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-benciloxifenil)-3-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-benciloxifenil)-3-naftalen-2-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclohexil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

20 1-(3-benciloxi-fenil)-3-cicloheptil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-benciloxi-fenil)-3-(tetrahidro-furan-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

trans-3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol,

1-(3-benciloxi-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

amida del ácido cis-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,

25 amida del ácido trans-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,

cis-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol,

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

cis-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-isoindol-1,3-diona,

trans-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-isoindol-1,3-diona,

30 cis-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

trans-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

cis-N-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-acetamida o

trans-N-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-acetamida.

35 La presente invención proporciona en un séptimo aspecto, el compuesto de fórmula I como se describe antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento de una o más de úlceras, enfermedad de

- Lyme, sepsis o infección por Herpes simplex, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos o toxoplasmosis, enfermedad de von Hippel-Lindau, penfigoide ampolloso, psoriasis, enfermedad de Paget, enfermedad de riñón poliquística, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, exudados, ascitis, derrame pleural, edema pulmonar, edema cerebral o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia o isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, inflamación crónica, lupus sistémico, glomerulonefritis, sinovitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, artritis reumatoide y artrosis, esclerosis múltiple, o rechazo de injerto, anemia drepanocítica, una afección ocular, una afección cardiovascular, síndrome de Crow-Fukase (POEMS) o una afección diabética, 5 cáncer o un trastorno hiperproliferativo.
- La úlcera o úlceras del séptimo aspecto de la invención se pueden provocar por una infección bacteriana o fúngica; o la úlcera o úlceras pueden ser úlceras de Mooren; o la úlcera o úlceras pueden ser un síntoma de colitis ulcerosa.
- La afección ocular del séptimo aspecto de la invención puede ser edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, seleritis, queratonomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónico, 10 complicaciones de tratamiento post-láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía o degeneración macular.
- La afección cardiovascular del séptimo aspecto de la invención puede ser aterosclerosis, restenosis, daño por isquemia/reperfusión, oclusión vascular, malformación venosa, o enfermedad obstructiva carotídea, comprendiendo dicho procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o 20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- El cáncer del séptimo aspecto de la invención puede ser un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, una neoplasia maligna hematopoyética, ascitis maligna, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma o leucemia.
- La afección diabética del séptimo aspecto de la invención puede ser glaucoma de diabetes mellitus de tipo 2, 25 retinopatía diabética o microangiopatía.
- La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente antineoplásico, antitumoral, antiangiogénico o 30 quimioterapéutico.
- La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente terapéutico de cáncer citotóxico.
- La presente invención incluye una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un agente terapéutico de cáncer que inhibe la angiogénesis.
- 35 A menos que se establezca de otro modo, las conexiones de los restos de nombre compuesto son en el resto referido más a la derecha. Es decir, el nombre del sustituyente comienza con un resto terminal, continúa con cualquier resto puente, y termina con el resto de conexión. Por ejemplo, hetarilitio-alquilo C<sub>1-4</sub> tiene un grupo heteroarilo conectado a través de un azufre de tio a un alquilo C<sub>1-4</sub> que se conecta a la especie química que lleva el sustituyente.
- 40 Como se usa en el presente documento, por ejemplo, "alquilo C<sub>0-4</sub>" suele significar un alquilo que tiene de 0-4 carbonos (es decir, 0, 1, 2, 3 ó 4 carbonos en una configuración lineal o ramificada). Un alquilo que no tiene carbono es hidrógeno cuando el alquilo es un grupo terminal. Un alquilo que no tiene carbono es un enlace directo cuando el alquilo es un grupo puente (de conexión).
- 45 En todas las realizaciones de esta invención, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, isoctilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosilo y similares.
- El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.
- 50 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo clorometilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, trifluorometilo, perfluoropropilo, 8-clorononoilo y similares.
- El término "cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo alifático cíclico, tal como ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, ciclohexilo, 4-clorociclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxi, por ejemplo

hidroximetilo, 2,3-dihidroxibutilo y similares.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un resto sulfonilo sustituido con un grupo alquilo, por ejemplo mesilo, *n*-propilsulfonilo y similares.

5 El término "acetilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un resto amida, por ejemplo, acetilaminometilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo etilénicamente insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 ó 2 enlaces etilénicos, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-butenoilo, 2-butenoilo, isopropenilo, 2-pentenilo y similares.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a una funcionalidad alquilceto, por ejemplo acetilo, *n*-butirilo y similares.

10 El término "arilo" se refiere a fenilo o naftilo que puede estar opcionalmente sustituido. Los sustituyentes arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metifenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metil-3-metoxifenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, naftilo, 2-cloronaftilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo y 2-yodo-4-metilfenilo.

15 El término "arilo<sup>1</sup>" se refiere a fenilo que puede estar opcionalmente sustituido. Los sustituyentes arilo<sup>1</sup> típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metifenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metil-3-metoxifenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenil y 2-yodo-4-metilfenilo.

20 Los términos "heteroarilo" o "hetarilo" se refieren a un anillo insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un sistema de anillos insaturados bicíclicos que contiene hasta 10 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de hetarilos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3- ó 4-piridinilo, pirazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo y benzotienilo. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes.

25 Los términos "heteroarilo<sup>1</sup>" o "hetarilo<sup>1</sup>" se refieren a un anillo insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de hetarilos<sup>1</sup> incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3- ó 4-piridinilo, pirazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. El anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes.

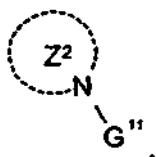
30 Los términos "aryl-alquilo" o "arilalquilo" suelen describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada formando la porción de arilo, como se definió anteriormente en el presente documento, una porción puente del resto aril-alquilo. Los ejemplos de grupos aril-alquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, fenpropilo y fenbutilo opcionalmente sustituidos tales como 4-clorobencilo, 2,4-dibromobencilo, 2-metilbencilo, 2-(3-fluorofenil)etilo, 2-(4-metilfenil)etilo, 2-(4-(trifluorometil)fenil)etilo, 2-(2-metoxifenil)etilo, 2-(3-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-diclorofenil)etilo, 2-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-clorofenil)propilo, 3-(2-metilfenil)propilo, 3-(4-metoxifenil)propilo, 3-(4-(trifluorometil)fenil)propilo, 3-(2,4-diclorofenil)propilo, 4-fenilbutilo, 4-(4-clorofenil)butilo, 4-(2-metilfenil)butilo, 4-(2,4-diclorofenil)butilo, 4-(2-metoxifenil)butilo y 10-fenildecilo.

35 Los términos "aryl-oxi" o "ariloxi" suelen describir un grupo arilo terminal unido a un átomo de oxígeno puente. Los grupos aril-oxi típicos incluyen fenoxi, 3,4-diclorofenoxi y similares.

40 Los términos "aryl-oxialquilo" o "ariloxialquilo" suelen describir un grupo en el que un grupo alquilo está sustituido con un grupo aril-oxi, por ejemplo, pentafluorofenoximetilo y similares.

45 Los términos "hetarilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "hetaril-alquilo" o "heteroaryl-alquilo" suelen describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada formando la porción de heteroarilo, como se definió anteriormente en el presente documento, una porción puente del resto heteroarilalquilo, por ejemplo 3-furilmetilo, tenilo, furfurilo y similares.

50 El término "heterociclico" se refiere a un anillo saturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos, preferentemente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o a un sistema de anillos bicíclicos que contiene hasta 10 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre en el que el anillo que contiene el heteroátomo es saturado. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 4-piranilo, tetrahidropiranilo, tiolanilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxolanilo, dioxanilo, indolinilo, 5-metil-6-cromanilo y



Los términos "heterociclilalquilo" o "heterociclico-alquilo" suelen describir un grupo en el que la cadena de alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada formando la porción de heterociclico, como se definió anteriormente en el presente documento, una porción puente del resto heterociclilalquilo, por ejemplo, 3-piperidinilmetilo y similares.

- 5 El término "carboxilalquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada, como se definió anteriormente en el presente documento, unidos a un grupo carboxilo (-COOH).

El término "carboxilcicloalquilo" se refiere a un grupo carboxilo (-COOH) unido a una estructura de anillo alifático cíclico, como se definió anteriormente en el presente documento.

- 10 Los términos "cicloalquilalquilo" o "cicloalquil-alquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en el presente documento unido a un grupo alquilo, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

El término "carboxilcicloalquilalquilo" se refiere a un grupo carboxilo (-COOH) unido a la porción de anillo de cicloalquilo de un grupo cicloalquilalquilo, como se definió anteriormente en el presente documento.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo terminales de cadena tanto lineal como ramificada unidos a un átomo de oxígeno puente. Los grupos alcoxi típicos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi y similares.

- 15 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, por ejemplo, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, perfluoroisobutoxi y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, isopropoximetilo. El término "alcoxialquenilo" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con un grupo alcoxi, por ejemplo, 3-metoxialilo.

- 20 El término "oligómero" se refiere a un polímero de bajo peso molecular, con un número de peso molecular promedio que normalmente es menor de aproximadamente 5000 g/mol, y con un grado de polimerización (número promedio de unidades de monómero por cadena) que es mayor que uno y normalmente igual a o menor de aproximadamente 50.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto puede dar lugar a diastereómeros y a isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros

- 25 así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos 30 sintéticos usados para preparar estos compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de estos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

La invención también abarca una composición farmacéutica que está compuesta de un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 Preferentemente, la composición está compuesta de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I, como se describió anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Además, dentro de esta realización preferida, la invención abarca una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad por inhibición de cinasas, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y 40 una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I, como se describió anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables,

- 45 incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de estas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, de manganeso (mangánica y manganosa), de potasio, de sodio, de cinc y similares. En particular, se prefieren las sales de de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas 50 sustituidas, tales como aminas naturales y sintéticas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente

aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, colina, N',N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-diethylaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etylpiridina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Estos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alfanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetónico, láctico, maleico, mágico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico p-toluenulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, fórmico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. En particular, se prefieren los ácidos fórmico y clorhídrico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención presente comprenden un compuesto representado por la fórmula I (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros coadyuvantes o ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se va a administrar el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de farmacia.

En la práctica, los compuestos representados por la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, sobres o comprimidos contenido cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite-en-agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes presentadas anteriormente, el compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, estos procedimientos incluyen una etapa de asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e intimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos. Despues, el producto se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula I. Los compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuate, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

Para preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que se pueden usar vehículos, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación orales preferidas cuando se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, se pueden recubrir comprimidos por técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de esta invención por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o coadyuvantes accesorios. Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente activo de superficie o agente dispersante. Se puede preparar comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sobre o cápsula contiene

preferentemente de desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral en seres humanos puede contener de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g de agente activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un

5 95 por ciento de la composición total. En general, las formas de dosificación unitaria contendrán entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2 g del ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de estas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser fluida de forma efectiva para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente se deben preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de dispersión o disolvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Se pueden preparar estas formulaciones usando un compuesto representado por la fórmula I de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por medio de procedimientos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o ungüento mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

20 25 30 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usado comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el/los vehículo(s) suavizado(s) o fundido(s) seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

35 40 Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes activos de superficie, espesantes, lubricantes y conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros coadyuvantes para que la formulación se vuelva isotónica con la sangre o el recipiente deseado. También se pueden preparar composiciones que contienen un compuesto descrito por la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma concentrada en polvo o líquida.

45 En general, los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, se pueden tratar eficazmente inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedad y afecciones del sistema inmunitario, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, dermatología y angiogénesis por la administración de desde aproximadamente 0,01 hasta 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o de forma alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

50 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está en tratamiento.

55 Los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos posibles diastereómeros así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula I anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de la fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos

sintéticos usados para preparar estos compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de estos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

La invención también abarca una composición farmacéutica que está compuesta de un compuesto de fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición está compuesta de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, dentro de esta realización preferida, la invención abarca una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedad por inhibición de enzimas de tirosina cinasas, dando como resultado proliferación celular, crecimiento, diferenciación, metabolismo, eventos del ciclo celular, apoptosis, movilidad, transcripción, fosforilación, traducción y otros procesos de señalización, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I, como se describió anteriormente (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

15 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de estas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre (cúprica y cuprosa), férrica, ferrosa, de litio, de magnesio, de manganeso

20 (mangánica y manganosa), de potasio, de sodio, de cinc y similares. En particular, se prefieren las sales de de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como aminas naturales y sintéticas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las que se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripripilamina, trometamina y similares.

25 30 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Estos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mágico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención presente comprenden un compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros coadyuvantes o ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del huésped particular, y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se va a administrar el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y preparar por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de farmacia.

40 45 En la práctica, los compuestos representados por la fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, sobres o

50 comprimidos contenido cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite-en-agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes presentadas anteriormente, el compuesto representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, estos procedimientos incluyen una etapa de asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos. Despues, el producto se puede conformar convenientemente en la presentación deseada.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, de fórmula I. Los compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas junto con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

5 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuate, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

10 Para preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que se pueden usar vehículos, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación orales preferidas cuando se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, se pueden recubrir comprimidos por técnicas acuosas o no acuosas estándar.

15 Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de esta invención por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o coadyuvantes accesorios. Se pueden preparar comprimidos prensados comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente activo de superficie o agente dispersante. Se puede preparar comprimidos moldeados moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada sobre o cápsula contiene preferentemente de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

20 Por ejemplo, una formulación destinada para la administración oral en seres humanos puede contener de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 5 g de agente activo, compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 95 por ciento de la composición total. En general, las formas de dosificación unitaria contendrán entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 2 g del ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

25 Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración parenteral como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de estas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser fluida de forma efectiva para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferentemente se deben preservar contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio de dispersión o disolvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

35 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Se pueden preparar estas formulaciones usando un compuesto representado por la fórmula I de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por medio de procedimientos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o ungüento mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente un 5% en peso a aproximadamente un 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

50 55 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usado comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el/los vehículo(s) suavizado(s) o fundido(s) seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas

anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes activos de superficie, espesantes, lubricantes y conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros coadyuvantes para que la formulación se vuelva isotónica con la sangre o el recipiente deseado. También se pueden preparar composiciones que contienen un compuesto descrito por la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma concentrada en polvo o líquida.

En general, los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7g por paciente por día. Por ejemplo, se pueden

5 tratar eficazmente inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedad y afecciones del sistema inmunitario, enfermedad y afecciones del sistema nervioso central (SNC), enfermedad cardiovascular, dermatología y angiogénesis por la administración de desde aproximadamente 0,01 hasta 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o de forma alternativa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5g por paciente por día.

10 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está en tratamiento.

#### **Ensayos biológicos**

15 La eficacia de los ejemplos de la invención, los compuestos de fórmula I, como inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1 (IGF-1R) se demostró y se confirmó por varios ensayos *in vitro* farmacológicos. Los siguientes ensayos y sus respectivos procedimientos se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la invención. La actividad que poseen los compuestos de fórmula I se puede demostrar *in vivo*.

#### **Ensayo de tirosina cinasa in vitro**

20 Se puede demostrar el efecto inhibidor de IGF-1R de un compuesto de fórmula I en un ensayo de tirosina cinasa usando proteína de fusión GST purificada que contiene el dominio de cinasa citoplasmático de IGF-1R humano expresado en células Sf9. Se lleva a cabo este ensayo en un volumen final de 90 µl que contienen 1-100 nM (dependiendo de la actividad específica) en una placa de 96 pocillos Immulon-4 (Thermo Labsystems) recubierta previamente con 1 µg/pocillo de sustrato poli-glu-tir (proporción 4:1) en tampón de cinasa (Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, MgCl<sub>2</sub> 24 mM, MnCl<sub>2</sub> 1 mM, 1 % de glicerol, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 200 µM y DTT 2 mM). Se inicia la reacción enzimática por adición de ATP en una concentración final de 100 µM. Despues de incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se lavaron las placas con solución salina tamponada con imidazol 2 mM con Tween-20 al 0,02%. Despues, se incubó la placa con anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosftirosina pY-20 conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Calbiochem) a 167 ng/ml diluido en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía albúmina de suero bovino (BSA) al 3 %, Tween-20 al 0,5% y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 200 µM durante 2 horas a temperatura ambiente. Despues de lavar 3X 250µl, se detectó el anticuerpo anti -fosftirosina unido por incubación con 100 µl/pocillo de ABTS (Kirkegaard y Perry Labs, Inc.) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción por la adición de 100 µl/pocillo de SDS al 1%, y se midió la señal dependiente de fosftirosina por un lector de placas a 405/490 nm.

25 30 35 40 Los ejemplos 1-21 mostraron inhibición de IGF-1R. Los ejemplos 1-21 mostraron eficacia y actividad inhibiendo el IGF-1R en el ensayo bioquímico con valores de Cl<sub>50</sub> menores de 15 µM. Preferentemente, el valor de Cl<sub>50</sub> es menor de 5 µM. Más ventajosamente, el valor de Cl<sub>50</sub> es menor de 1 µM. Aún más ventajosamente, el valor de Cl<sub>50</sub> es menor de 200 nM.

Los ejemplos más preferidos son selectivos hacia IGF-1R.

#### **Ensayo de autofosftirosina basado en células**

45 50 55 Se sembraron células NIH 3T3 células que expresan de forma estable el IGF-1R humano de longitud completa a 1x10<sup>4</sup> células/pocillo en 0,1 ml de medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) complementado con suero fetal bovino (FCS) al 10% por pocillo en placas de 96 pocillos. El día 2, se reemplaza el medio con medio de inanición (DMEM que contenía FCS al 0,5 %) durante 2 horas y se diluyó un compuesto en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100%, se añadió a las células en seis concentraciones finales por duplicado (20, 6,6, 2,2, 0,74, 0,25 y 0,082 µM), y se incubó a 37 °C durante 2 horas adicionales. Despues de la adición IGF-1 recombinante humano (100 ng/ml) a 37 °C durante 15 minutos, se retiró entonces el medio y se lavaron las células una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato), despues se lisó con tampón TGH frío (Tritón-100 al 1 %, glicerol al 10 %, Hepes 50 mM [pH 7,4]) complementado con NaCl 150 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, EDTA 1mM e inhibidores de proteasa y fosfatasa recién preparados [10 g/ml de leupeptina, 25 g/ml de aprotinina, fluoruro de fenil-metil-sulfonilo 1 mM (PMSF), y Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 200 µM]. Se transfirieron los lisados celulares a una placa microlite 2 de 96 pocillos (Corning Co<sup>13022</sup>) recubierta con 10 ng/pocillo de anticuerpo de IGF-1R (Calbiochem, n.º de cat. GR31L) y se incubó a 4 °C durante la noche. Despues del lavado con tampón TGH, se incubó la placa con anticuerpo monoclonal de ratón anti-fosftirosina pY-20 conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) durante 2 horas a temperatura ambiente.

Después se detectó la autofosfotirosina por adición de sustrato de sensibilidad máxima SuperSignal ELISA Femto (Pierce) y se leyó la quimioluminiscencia en un contador de WallacVictor<sup>2</sup> 1420 Multilabel. Se representaron las curvas de  $Cl_{50}$  de los compuestos usando un programa de ExcelFit.

Los siguientes ejemplos mostraron eficacia y actividad inhibiendo el IGF-1R en el ensayo anterior con valores de  $Cl_{50}$  de entre 100  $\mu\text{M}$  - aproximadamente 8 nM, con una selectividad sobre el receptor de insulina esperada en el intervalo de 1-15 veces. Preferentemente, la selectividad es de 5 veces, incluso más preferentemente la selectividad es de 10 veces. Preferentemente, el valor de  $Cl_{50}$  es menor de 5  $\mu\text{M}$ . Más ventajosamente, el valor de  $Cl_{50}$  es menor de 1  $\mu\text{M}$ . Aún más ventajosamente, el valor de  $Cl_{50}$  es menor de 200 nM. Se realizaron ensayos de autofosfotirosina de receptor de insulina esencialmente como se describió anteriormente para ensayos basados en células de IGF-1R, pero usando insulina (10 nM) como ligando de activación y un anticuerpo de receptor de insulina como anticuerpo de captura con células HepG2 que expresan el receptor de insulina humano endógeno.

### Experimentación

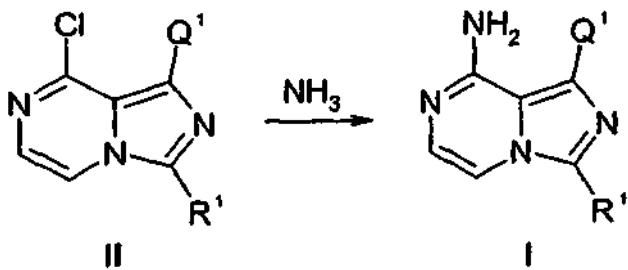
Los esquemas 1-13 a continuación, así como los ejemplos que siguen, muestran cómo sintetizar los compuestos de esta invención y utilizan las siguientes abreviaturas: Me para metilo, Et para etilo,  $^i\text{Pr}$  o  $^t\text{Pr}$  para isopropilo,  $n\text{-Bu}$  para  $n\text{-butilo}$ ,  $t\text{-Bu}$  para *terc*-butilo, Ac para acetilo, Ph para fenilo, 4Cl-Ph o (4Cl)Ph para 4-clorofenilo, 4Me-Ph o (4Me)Ph para 4-metilfenilo, ( $p\text{-CH}_3\text{O}$ )Ph para *p*-metoxifenilo, ( $p\text{-NO}_2$ )Ph para *p*-nitrofenilo, 4Br-Ph o (4Br)Ph para 4-bromofenilo, 2-CF<sub>3</sub>-Ph o (2CF<sub>3</sub>)Ph para 2-trifluorometifenilo, DMAP para 4-(dimetilamino)piridina, DCC para 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, HOEt para 1-hidroxibenzotriazol, HOAt para 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, CDI para 1,1'-carbonildiimidazol, NMO para N-óxido de 4-metilmorfolina, DEAD para azodicarboxilato de dietilo, DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo, DBAD para azodicarboxilato de di-*terc*-butilo, HPFC para cromatografía ultrarrápida de alta resolución, ta para temperatura ambiente, min para minuto, h para hora, y Bn para bencilo.

En consecuencia, los siguientes son compuestos que son útiles como intermedios en la formación de ejemplos de inhibición de IGF-IR.

Los compuestos de la fórmula I de esta invención y los intermedios usados en la síntesis de los compuestos de esta invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se usó el procedimiento A cuando se prepararon compuestos de fórmula I, como se muestra a continuación en el esquema 1:

Procedimiento A:

Esquema 1

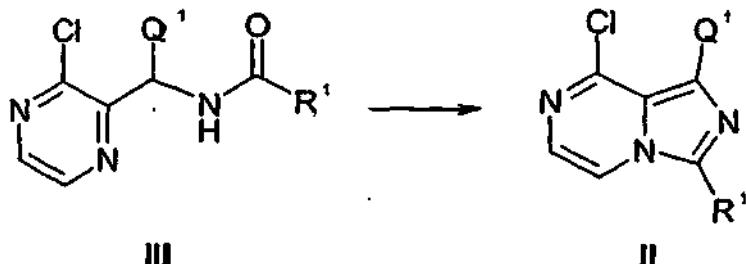


en el que Q<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

En una preparación típica de compuestos de fórmula I, se hizo reaccionar el compuesto de fórmula II con amoníaco en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o cloroformo (CHCl<sub>3</sub>). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue isopropanol. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción entre 80 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.

Se prepararon los compuestos de fórmula II del esquema I como se muestra a continuación en el esquema 2.

Esquema 2

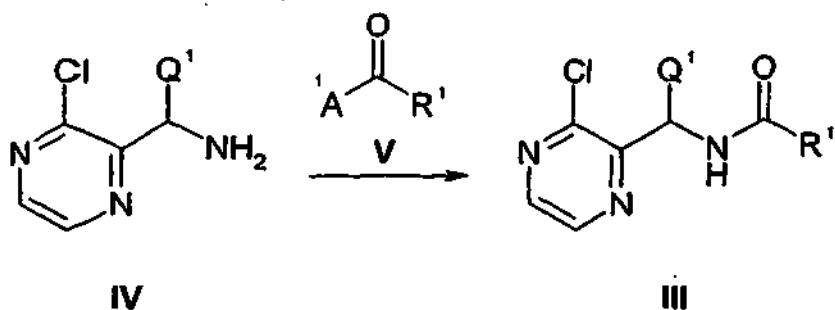


5 en el que Q<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

En una preparación típica de un compuesto de fórmula II, se trató un intermedio de fórmula III con POCl<sub>3</sub> en un disolvente adecuado en una temperatura de reacción adecuada. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; y disolventes clorados tales como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o cloroformo (CHCl<sub>3</sub>). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferido era cloruro de metileno. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción entre 40 °C y aproximadamente 70 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.

Se prepararon los compuestos de fórmula III del esquema 2 como se muestra a continuación en el esquema 3.

Esquema 3

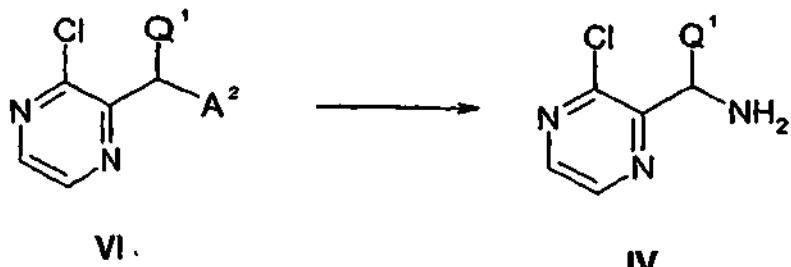


20 en el que Q<sup>1</sup> y R<sup>1</sup> son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y A<sup>1</sup> = OH, alcoxi o un grupo saliente tal como cloro o imidazol.

En una preparación típica, de un compuesto de fórmula III, se hicieron reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V bajo condiciones de acoplamiento de amida adecuadas. Las condiciones adecuadas incluyen pero no se limitan a tratar los compuestos de fórmula IV y V (cuando A<sup>1</sup> = OH) con reactivos de acoplamiento tales como DCC o EDC junto con DMAP, HOBr, HOAc y similares. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados tales como cloroformo o cloruro de metileno. Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue cloruro de metileno. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción a entre 22 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas. Adicionalmente, se pueden encontrar otras condiciones de reacción adecuadas para la conversión de RNH<sub>2</sub> a CONHR en Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>a</sup> ed.; Wiley and Sons: Nueva York, 1999, páginas 1941-1949.

Se prepararon los compuestos de fórmula IV del esquema 3 como se muestra a continuación en el esquema 4.

Esquema 4

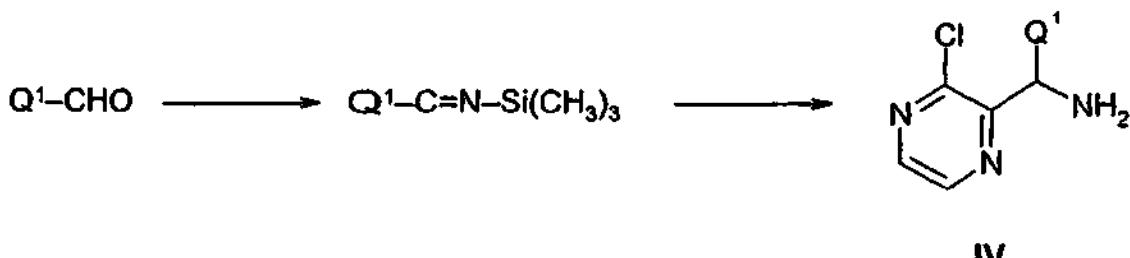


en el que Q<sup>1</sup> es como se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A<sup>2</sup> = ftalimido o N<sup>3</sup>.

- 5 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 A<sup>2</sup> = ftalimido, las condiciones adecuadas incluyen el tratamiento de un compuesto de fórmula VI con hidrazina en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo; disolventes halogenados tales como cloroformo o cloruro de metileno; disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol. Si así se deseó, se pudieron usar mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue etanol. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 80 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción a entre 22 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.
- 10
- 15

De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos de fórmula IV del esquema 3 como se muestra a continuación en el esquema 4a.

Esquema 4a



20

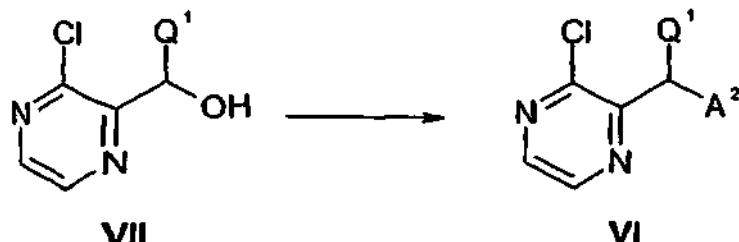
en el que Q<sup>1</sup> es como se definió previamente para el compuesto de fórmula I.

- En una preparación típica, de un compuesto de fórmula IV, se hizo reaccionar un aldehído Q<sup>1</sup>-CHO bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado con hexametildisilazida de litio para dar una imina de N-TMS Q<sup>1</sup>-C=N-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima y similares. El disolvente preferido es THF. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 20 °C. La temperatura preferida fue de aproximadamente 0 °C. Despues, se enfrió la imina Q<sup>1</sup>-C=N-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> así obtenida hasta aproximadamente -78 °C y se trató con un 2-cloropirazina litiada bajo condiciones de reacción adecuadas en un disolvente adecuado para dar un compuesto de fórmula IV. Se puede obtener la 2-cloropirazina litiada tratando 2-cloropirazina con una base tal como tetrametilpiperidida de litio (Li-TMP). Se puede preparar tetrametilpiperidida de litio haciendo reaccionar tetrametilpiperidina con n-butilito a -78 °C y calentado hasta 0 °C. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima y similares. Se pueden añadir disolventes polares tales como hexametilfosforamida (HMPA), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), y similares si fuera necesario. Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue THF. Se puede llevar a cabo el procedimiento anterior a temperaturas de entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 20 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción a de -78 °C a 0 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.
- 25
- 30
- 35

equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.

Se prepararon los compuestos de fórmula VI del esquema 4 como se muestra a continuación en el esquema 5.

Esquema 5

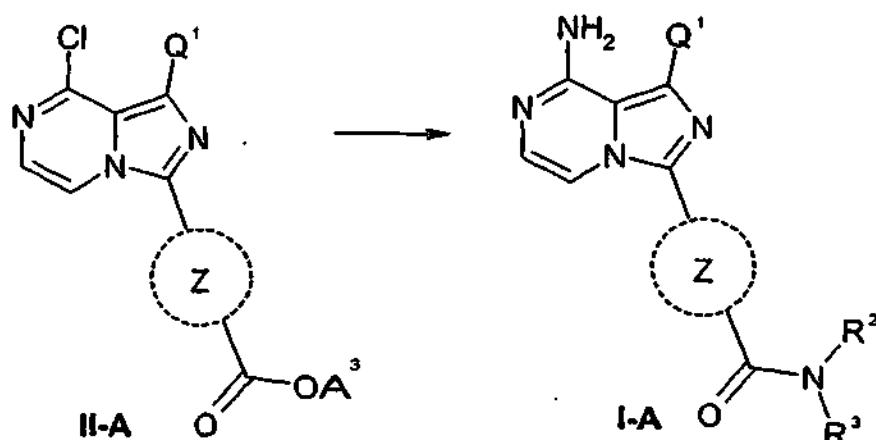


- 5 en el que Q<sup>1</sup> es como se definió previamente para el compuesto de fórmula I y A<sup>2</sup> = ftalimido o N<sup>3</sup>.

En una preparación típica de un compuesto de fórmula VI (cuando A<sup>2</sup> = ftalimido), se hizo reaccionar un compuesto de fórmula VII con una ftalimida bajo condiciones de Mitsunobu típicas en un disolvente adecuado en presencia de reactivos adecuados. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN); disolventes clorados tales como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o cloroformo (CHCl<sub>3</sub>). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue THF. Los reactivos adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, trifenilfosfina y similares y un azodicarboxilato (DIAD, DEAD, DBAD). Los reactivos deseados fueron trifenilfosfina y DIAD. Se puede llevar a cabo el procedimiento anterior a temperaturas de entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción a 22 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas. En general, se usó un equivalente de trifenilfosfina, DIAD y ftalimida por equivalente de compuesto de fórmula VII. Se prepararon los compuestos de fórmula VII de acuerdo con procedimientos conocidos (Ple, N.; y col. Tetrahedron, 1998, 54, 9701-9710) a partir de aldehídos Q<sup>1</sup>-CHO. Adicionalmente, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con Ts<sub>2</sub>O, Ms<sub>2</sub>O, Tf<sub>2</sub>O, TsCl, MsCl o SOCl<sub>2</sub> en el que el grupo hidroxi se convierte en un grupo saliente tal como su respectivo tosilato, mesilato, triflato o halógeno tal como cloro y posteriormente se hace reaccionar con una amina equivalente tal como NH(Boc)<sub>2</sub>, ftalimida o azida. La conversión de los equivalentes de amina por métodos sabidos conocidos tales por tratamiento bajo condiciones ácidas (NH(Boc)<sub>2</sub>), con hidrazina (ftalimida) como se muestra en el esquema 4, o con trifenilfosfina/agua (azida) proporcionará la amina deseada como se muestra en el esquema 4.

Se prepararon los compuestos de fórmula I-A (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) como se muestra a continuación en el esquema 6:

Esquema 6



30

en el que Q<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup> son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y A<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo tal como metilo o etilo.

En una preparación típica de compuesto de fórmula I-A (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CONR}^2R^3$ ), cuando  $A^3 = \text{alquilo}$  y  $R^2$  y  $R^3$  era ambos iguales a H, la reacción del compuesto de fórmula II-A con amoníaco en un disolvente adecuado, proporcionó un compuesto de fórmula I-A. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) o cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue isopropanol. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción entre 80 °C y aproximadamente 100 °C.

5 Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas. Adicionalmente, en una preparación típica de un compuesto de fórmula I-A (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CONR}^2R^3$ ), se hizo reaccionar un compuesto de fórmula II-A (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CO}_2A^3$ ) con  $\text{HNR}^2R^3$  seguido de amoníaco en un disolvente adecuado.

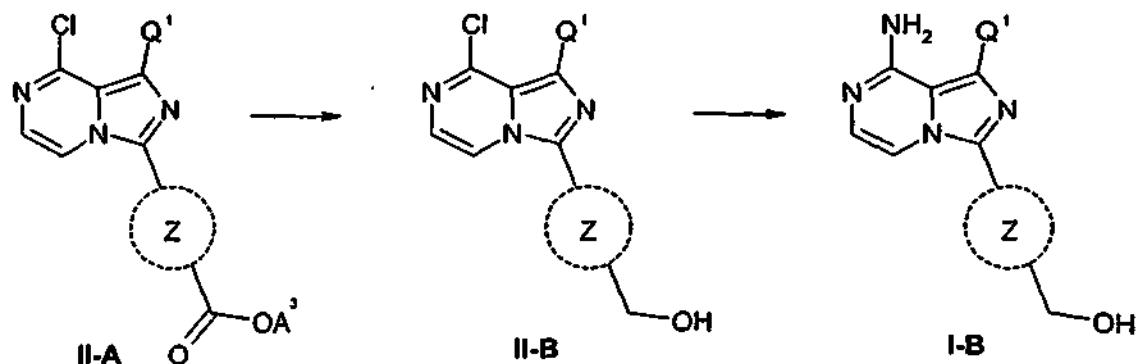
10 Cuando  $A^3 = \text{H}$ , se emplearon procedimientos de acoplamiento típicos como se describe en esquema 3 (conversión de  $\text{CO}_2\text{H}$  a  $\text{COCl}$  por medio del tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  o cloruro de oxalilo seguido de reacción con  $\text{HNR}^2R^3$  o tratamiento de  $\text{CO}_2\text{H}$  y  $\text{HNR}^2R^3$  con EDC o DCC junto con DMAP, HOBT o HOAT y similares) para obtener la transformación de un ácido carboxílico a una amida. Cuando  $A^3 = \text{alquilo}$  tal como metilo o etilo, el tratamiento del éster con  $\text{Al}(\text{NR}^2R^3)$  proporcionó la conversión de  $\text{CO}_2A^3$  a  $\text{CO}(\text{NR}^2R^3)$ . El tratamiento posterior con amoníaco proporcionó compuestos de fórmula I-A.

15

20

Se prepararon los compuestos de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ) y I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ) como se muestra a continuación en el esquema 7:

Esquema 7

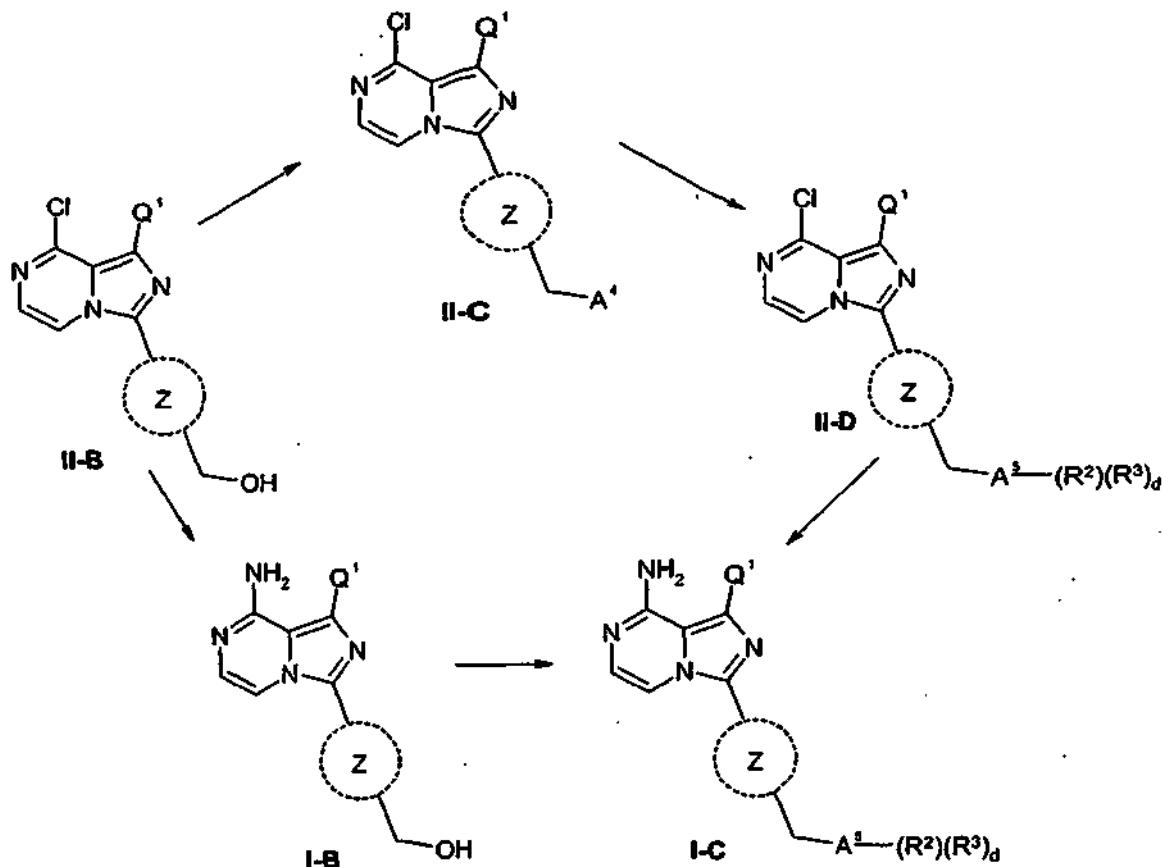


25 en el que  $Q^1$  es como se definió previamente para el compuesto de fórmula I y  $A^3$  hidrógeno o alquilo tal como metilo o etilo.

En una preparación típica de compuesto de fórmula I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ), se trató el compuesto de fórmula II-A (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CO}_2A^3$ ) con un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio en un disolvente adecuado, tal como THF para proporcionar un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ). El tratamiento posterior de un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ) con amoníaco en un disolvente adecuado, proporcionó un compuesto de fórmula I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ). Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; dimetilformamida (DMF); sulfóxido de dimetilo (DMSO); acetonitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, trifluoroetanol, y similares; y disolventes clorados tales como cloruro de metileno ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) o cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes. El disolvente preferido es isopropanol. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción entre 80 °C y aproximadamente 100 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.

45 Se prepararon los compuestos de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ), II-C (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{A}^4$ ), II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z\text{-A}^5(R^2)(R^3)_d$ ), I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-CH}_2\text{OH}$ ) y I-C (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z\text{-A}^5(R^2)(R^3)_d$ ) como se muestra a continuación en el esquema 8:

Esquema 8

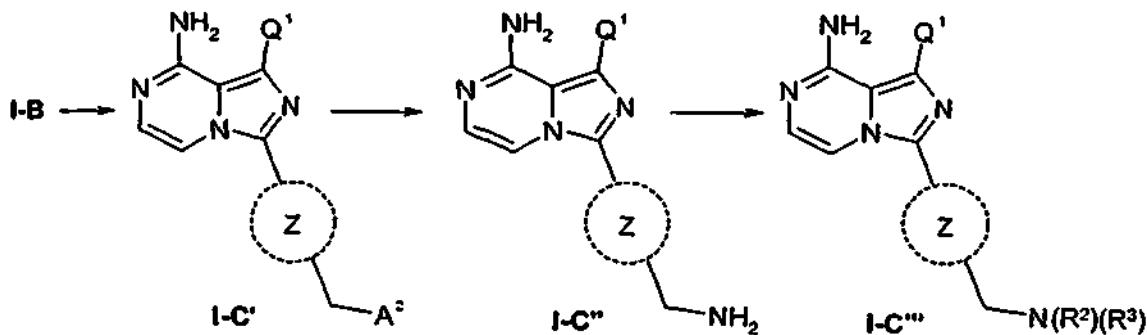


en el que  $Q^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I;  $A^4$  = grupo saliente adecuado tal como OTs, OMs, OTf, o halo tal como cloro, bromo o yodo;  $d = 0$  ó 1; y  $A^5 = N$ , O ó S.

- 5 En una preparación típica de un compuesto de fórmula I-C (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ), se convirtió el grupo hidroxi de un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) a un grupo saliente adecuado,  $A^4$ , tal como Cl u OTs, OMs u OTf, haciéndolo reaccionar con  $SOCl_2$  o  $Ts_2O$ ,  $Ms_2O$  o  $Tf_2O$  para proporcionar un compuesto de fórmula II-C (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2A^4$ ). La reacción de un compuesto de fórmula II-C (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2A^4$ ) con  $HA^5(R^2)(R^3)_d$
- 10 proporcionó un compuesto de fórmula II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ). La reacción posterior de un compuesto de fórmula II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) con amoníaco en un disolvente adecuado tal como isopropanol o metanol, proporcionó un compuesto de fórmula I-C (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ). Adicionalmente, se convirtió un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) en un compuesto de fórmula I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) como se describió previamente en el esquema 7. Se llevó a cabo otra reacción de un compuesto de fórmula I-B (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) a un compuesto de fórmula I-C (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) siguiendo las condiciones descritas previamente para la conversión de un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) en un compuesto de fórmula II-C (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2A^4$ ) y la conversión adicional de un compuesto de fórmula II-C (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2A^4$ ) en un compuesto de fórmula II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) (en la conversión neta de OH a  $A^5(R^2)(R^3)_d$ ). Además, se puede convertir directamente un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-CH_2OH$ ) en un compuesto de fórmula II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) tratando un compuesto de fórmula II-B con diferentes agentes de alquilación o con fenoles por medio de la reacción de Mitsunobu para proporcionar compuestos de fórmula II-D (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) en la que  $A^5 = O$ ,  $d = 0$  y  $R^2 =$  alquilo o arilo.
- 15
- 20
- 25

Se prepararon los compuestos de fórmula I-C' (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-CH_2-A^2$ ), I-C'' (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-CH_2-NH_2$ ), y I-C''' (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$ ) como se muestra a continuación en el esquema 8a:

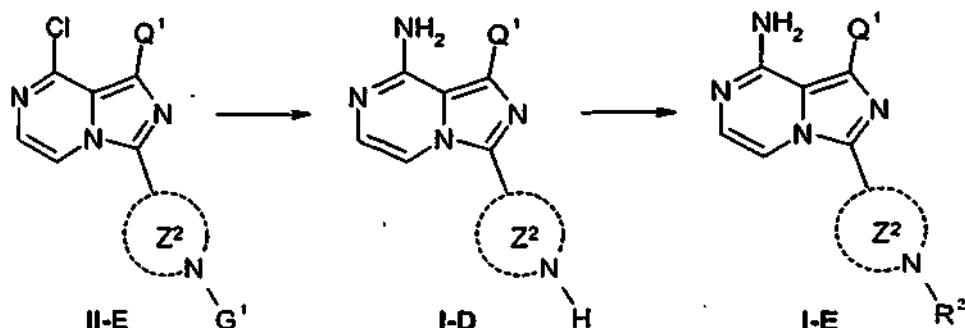
Esquema 8a



en el que Q<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I y A<sup>2</sup> = ftalimido.

- En una preparación típica de compuestos de fórmula I-C' (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>-A<sup>2</sup>), I-C'' (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), y I-C''' (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>))), se convirtió el grupo hidroxi de compuesto de fórmula I-B (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>OH) en A<sup>2</sup>, un grupo ftalimida, siguiendo los procedimientos como se describieron en el esquema 5 para la conversión de un compuesto de fórmula VII en un compuesto de fórmula VI. La reacción de un compuesto de fórmula I-C' bajo las condiciones descritas en el esquema 4 proporcionó un compuesto de fórmula I-C''. La reacción de un compuesto de fórmula I-C'' con, pero sin limitarse a, determinados agentes de alquilación, determinados aldehídos/cetonas bajo condiciones de aminación reductoras, determinados agentes de acilación tales como anhídrido acético, cloruros de benzilo o con ácidos carboxílicos en presencia de EDC o DCC con HOBT u HOAT, o con agentes de sulfonilación tales como Ts<sub>2</sub>O o MeSO<sub>2</sub>Cl proporcionó compuestos de fórmula I-C'''. Por ejemplo, en una preparación típica de compuestos de fórmula I-C''' (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>(R<sup>3</sup>))), se trata un compuesto de fórmula I-C'' con un agente de acilación adecuado en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para su uso en el procedimiento anterior incluyeron, pero no se limitaron a, éteres tales como tetrahidrofurano (THF), glima, y similares; y disolventes clorados tales como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) o cloroformo (CHCl<sub>3</sub>). Si así se deseó, se usaron mezclas de estos disolventes, sin embargo, el disolvente preferido fue cloroformo. Las bases adecuadas para su uso en el procedimiento incluyeron, pero no se limitaron a, trialquilaminas tales como diisopropiletilamina, trietilamina o trialquilaminas unidas a resina tales como PS-DIEA. La base preferida fue PS-DIEA. En el caso en el que el agente de acilación adecuado fue anhídrido acético, se llevó a cabo la conversión de un compuesto de fórmula I-C'' en un compuesto de fórmula I-C''' en el que R<sup>2</sup> = H y R<sup>3</sup> = COCH<sub>3</sub>. Se llevó a cabo el procedimiento anterior a temperaturas entre aproximadamente -78 °C y aproximadamente 120 °C. Preferentemente, se llevó a cabo la reacción entre 0 °C y aproximadamente 20 °C. Preferentemente, se llevó a cabo el procedimiento anterior para producir los compuestos de la presente invención aproximadamente a presión atmosférica aunque, si así se deseó, se usaron presiones más altas o más bajas. Sustancialmente, se usaron preferentemente cantidades equimolares de reactivos aunque, si así se deseó, se usaron cantidades más altas o más bajas.
- Se prepararon los compuestos de fórmula I-D (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup>=Z<sup>2</sup>-H y Z<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a H) y I-E (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>2</sup>-R<sup>2</sup> y Z<sup>2</sup> es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a R<sup>2</sup>) como se muestra a continuación en el esquema 9:

Esquema 9



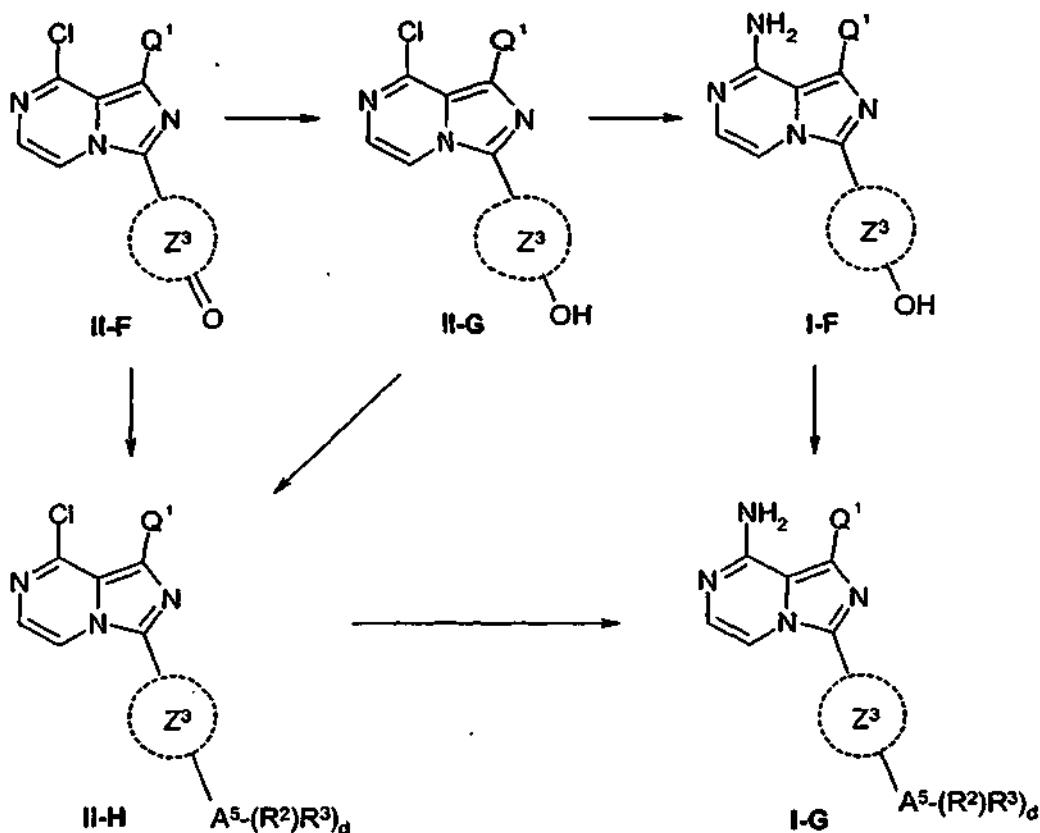
en el que  $Q^1$  y  $R^2$  son como se definió previamente para el compuesto de fórmula I,  $G^1$  es  $C(=O)A^6$  o  $CO_2A^6$  y  $A^6$  = alquilo, arilo o aralquilo.

- En una preparación típica de un compuesto de fórmula I-E (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^2-R^2$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a  $R^2$ ), se trata un compuesto de fórmula II-E (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^2-G^1$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a  $G^1$ ) con reactivos adecuados que pueden desproteger  $G^1$  en H y por lo tanto proporcionar un compuesto de fórmula I-D (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^2-H$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a H). Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula II-E (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^2-G^1$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a  $G^1$ ) cuando  $G^1$  es igual a  $C(=O)CF_3$  con amoníaco en metanol proporciona un compuesto de fórmula I-D (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^2-H$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a H). Se puede someter el compuesto de fórmula I-D (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^2-H$  y  $Z^2$  es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno conectado a H) a determinadas condiciones que incluyen pero no se limitan a aminaciones, alquilaciones y ar(hetar)ilaciones y acilaciones reductoras para proporcionar amidas, ureas, guanidinas, carbamatos, tiocarbamatos y aductos de nitrógeno diversamente sustituidos para proporcionar la conversión neta de NH a  $NR^2$ .

Se prepararon los compuestos de fórmula II-G (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ), II-H (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$ ), I-F (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ) y I-G (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$ ) como se muestra a continuación en el esquema 10:

20

Esquema 10



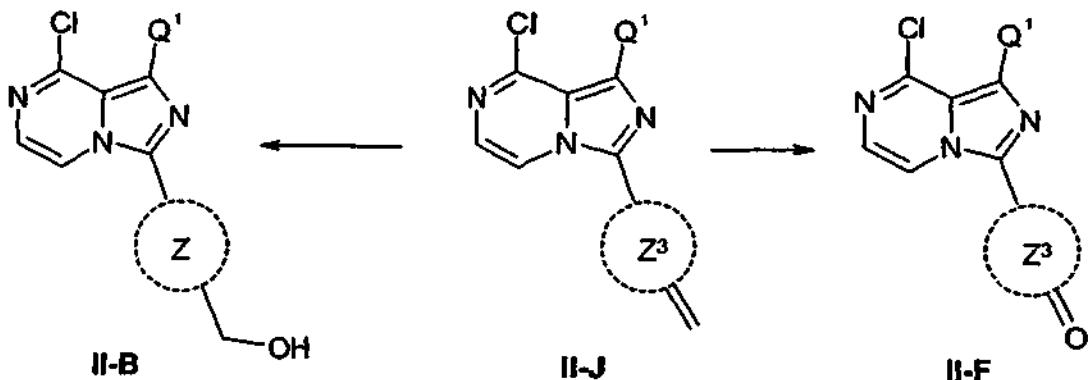
en el que  $Q^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I;  $d = 0$  ó  $1$ ; y  $A^5 = N$ ,  $O$  o  $S$ .

- En una preparación típica de un compuesto de fórmula I-F (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ) y I-G (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-A^5(R^2)(R^3)_d$ ), se produjeron las siguientes transformaciones: Se redujo el compuesto de fórmula II-F (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-C=O$ ) con un agente reductor adecuado en un disolvente adecuado, tal como borohidruro de sodio en metanol para proporcionar compuesto de fórmula II-G (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ). Se sometió el compuesto de fórmula II-G (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ) a amoníaco en metanol para proporcionar un compuesto de fórmula I-F (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-OH$ ). Adicionalmente, se pueden hacer reaccionar los compuestos de fórmula II-F (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-C=O$ ) con diferentes aminas bajo condiciones de aminación reductoras

(NaBH<sub>3</sub>CN con HA<sup>5</sup>(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)<sub>d</sub> en la que d = 0, A<sup>5</sup> = N, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describieron previamente para el compuesto de fórmula I) para proporcionar compuestos de fórmula II-H (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-A<sup>5</sup>(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)<sub>d</sub>) en la que d = 0, A<sup>5</sup> = N, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describieron previamente para el compuesto de fórmula I. La reacción posterior de compuestos de fórmula II-H (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-A<sup>5</sup>(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)<sub>d</sub> en la que d = 0, A<sup>5</sup> = N, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se describieron previamente para el compuesto de fórmula I) con amoníaco en metanol proporcionó compuestos de fórmula I-G (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-A<sup>5</sup>(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)<sub>d</sub>). Además, se pueden sintetizar compuestos de fórmula II-H a partir de II-G y I-G a partir de I-F de acuerdo con las condiciones descritas en el esquema 8 para las transformaciones de II-B en II-D y I-B en I-C, respectivamente.

5 Se prepararon los compuestos de fórmula II-F (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>=O) y II-B (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>OH) como se muestra a continuación en el esquema 11:

Esquema 11

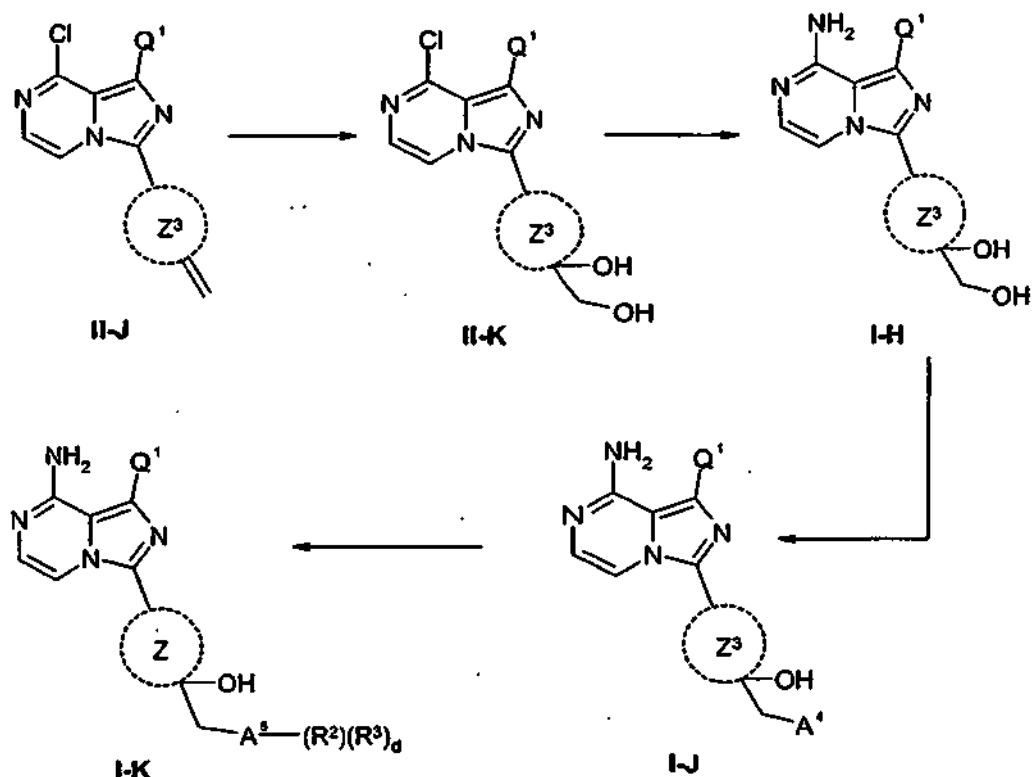


en el que Q<sup>1</sup> es como se definió previamente para el compuesto de fórmula I.

15 En una preparación típica de un compuesto de fórmula II-F (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>=O), se trataron compuestos de fórmula II-J (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>) bajo condiciones de oxidación adecuadas para proporcionar la conversión del resto de metileno exocíclico en su cetona respectiva (véase, 3-[1-(3-bencíloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona (compuesto de fórmula II-F en la que Z<sup>3</sup> = 3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) en la sección de ejemplos). Adicionalmente, se puede preparar un compuesto de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>OH) haciendo reaccionar compuestos de fórmula II-J (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>) bajo condiciones adecuadas de hidroboración-oxidación (véase {3-[1-(3-bencíloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol en la sección de ejemplos). Obsérvese que se pueden tratar los compuestos de fórmula II-B (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z-CH<sub>2</sub>OH) bajo condiciones oxidativas adecuadas tales como las descritas dentro del ejemplo 65(a) para proporcionar compuestos de fórmula II-A (compuestos de fórmula II en la que R<sup>1</sup> = Z-CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup>).

20 25 Se prepararon los compuestos de fórmula I-H (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-OH(CH<sub>2</sub>OH)), 1-J (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-OH(CH<sub>2</sub>A<sup>4</sup>)), y I-K (compuestos de fórmula I en la que R<sup>1</sup> = Z<sup>3</sup>-OH(CH<sub>2</sub>A<sup>5</sup>(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)<sub>d</sub>), como se muestra a continuación en el esquema 12:

Esquema 12

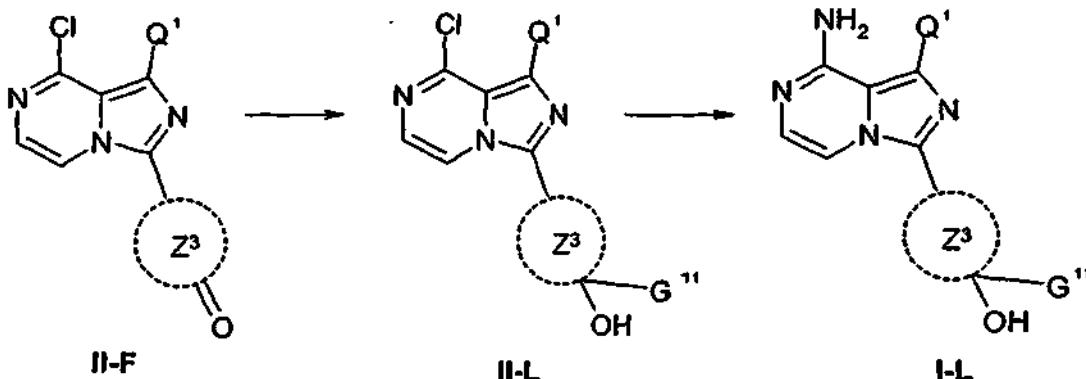


en el que  $Q^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I;  $A^4$  = grupo saliente adecuado tal como OTs, OMs, OTf; d = 0 ó 1; y  $A^5$  = N, O ó S.

- 5 En una preparación típica de compuestos de fórmula I-H (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ ), I-J (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-CH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$ ) y I-K (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{A}^5\text{ (R}^2\text{)}\text{(R}^3\text{)}_d)$ ), se hizo reaccionar el resto olefínico exocíclico del compuesto de fórmula II-J (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3\text{=CH}_2$ ) con un agente de dihidroxilación adecuado tal como tetraóxido de osmio en presencia de NMO en un disolvente adecuado tal como THF para proporcionar un compuesto de fórmula II-K (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ ) como mezcla de isómeros cis y trans. Se hizo reaccionar un compuesto de fórmula II-K (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ ) bajo condiciones de amonólisis en un disolvente adecuado tal como isopropanol en un recipiente a presión sellado a 110 °C para proporcionar un compuesto de fórmula I-H (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ ). Se convirtió el grupo hidroxi primario de un compuesto de fórmula I-H (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{OH})$ ) en un grupo saliente adecuado,  $A^4$ , tal como OTs, OMs u OTf, haciéndolo reaccionar con  $\text{Ts}_2\text{O}$ ,  $\text{Ms}_2\text{O}$ , o  $\text{Tf}_2\text{O}$  en presencia de una base adecuada como tal diisopropilamina o piridina y un disolvente tal como THF o cloruro de metíleno para proporcionar un compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$ ). La reacción de un compuesto de fórmula I-J (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{A}^4)$ ) con  $\text{HA}^5\text{(R}^2\text{)}\text{(R}^3\text{)}_d$  en un disolvente adecuado tal como THF o cloruro de metíleno proporciona un compuesto de fórmula I-K (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH}(\text{CH}_2\text{A}^5\text{ (R}^2\text{)}\text{(R}^3\text{)}_d)$ .

Se prepararon los compuestos de fórmula I-L (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3\text{-OH(G}^{11}\text{)}$ ) como se muestra a continuación en el esquema 13:

Esquema 13



en el que  $Q^1$  y  $Q^{11}$  son como se definieron previamente para el compuesto de fórmula I.

- 5 En una preparación típica de compuestos de fórmula I-L (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-OH(G^{11})$ ), se  
hizo reaccionar el resto de cetona de un compuesto de fórmula II-F (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3=O$ )  
con un reactivo nucleófilo adecuado tal como  $MeMgBr$  o  $MeLi$  en un disolvente adecuado tal como THF para  
proporcionar un compuesto de fórmula II-L (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-OH(G^{11})$ ) como mezcla de  
isómeros cis y trans. Se hizo reaccionar un compuesto de fórmula II-L (compuestos de fórmula II en la que  $R^1 = Z^3-$   
10  $OH(G^{11})$ ) bajo condiciones de amonólisis descritas previamente en un recipiente a presión sellado a 110 °C para  
proporcionar un compuesto de fórmula I-L (compuestos de fórmula I en la que  $R^1 = Z^3-OH(G^{11})$ ).

- 15 Los expertos en la técnica apreciarán que en algunas situaciones, un sustituyente que es idéntico o que tiene la  
misma reactividad para un grupo funcional que se ha modificado en uno de los procedimientos anteriores, tendrá  
que experimentar una protección seguida de una desprotección para proporcionar el producto deseado y evitar  
reacciones secundarias no deseadas. De forma alternativa, se puede emplear otro de los procedimientos descritos  
dentro de esta invención para evitar la competencia entre grupos funcionales. Se pueden encontrar ejemplos de  
grupos protectores y procedimientos adecuados para su adición y retirada en la siguiente referencia: "Protective  
Groups in Organic Syntheses", T. W. Green y P. G. M. Wutz, John Wiley and Sons, 1989.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren y no limiten el ámbito de la presente invención.

Condiciones de HPLC analítica:

- 20 A no ser que se indique de otro modo, todos los análisis de HPLC se llevaron a cabo en un sistema Micromass con  
una columna C17 de EM Xterra de 5 $\mu$  4,6 x 50 mm y a una detección a 254 nm. La Tabla A siguiente lista la fase  
móvil, caudal y presión.

Tabla A

Tiempo (min)	% de $CH_3CN$	HCOOH al 0,01% en % de $H_2O$	Caudal (ml/min)	Presión (kPa)
0,00	5	95	1,3	2757,14
4,00	100	0	1,3	2757,14
5,50	100	0	1,3	2757,14
6,00	5	95	1,3	2757,14
7,00	5	95	1,3	2757,14

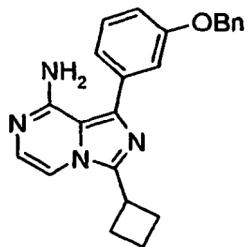
- 25 Condiciones de HPLC semipreparativa:

Cuando se indica como "purificado por HPLC Gilson", los compuestos de interés se purificaron por una estación de trabajo de HPLC Gilson preparativa/semipreparativa con una columna C18 Phenomenex Luna de 5 $\mu$  (2) 60 x 21 20 MM 5 $\mu$  y un manipulador de líquidos Gilson 215 (módulo manométrico 806, mezclador dinámico 811C, detección a 254 nm). La Tabla B lista el gradiente, caudal, tiempo y presión.

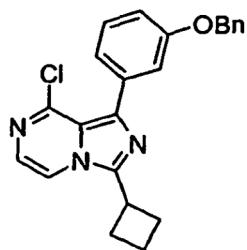
Tabla B

Tiempo (min)	% de CH <sub>3</sub> CN	HCOOH al 0,01% en % de H <sub>2</sub> O	Caudal (ml/min)	Presión (kPa)
0,00	5	95	15	6892,86
15,00	60	40	15	6892,86
15,10	100	0	15	6892,86
19,00	100	0	15	6892,86
20,00	5	95	15	6892,86

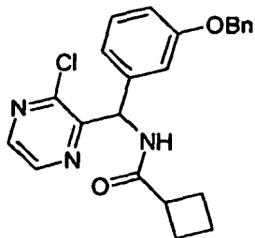
5 **Ejemplo 1:** [1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina] (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Una solución metanólica (1,0 ml) de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (47,0 mg, 0,12 mmol) en un tubo herméticamente cerrado se cargó con 3,0 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH y se calentó hasta 110 °C durante 48 h. La reacción se concentró a vacío, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó usando HPFC con una columna de gel de sílice Jones de 2 g, (EtOAc al 30%: Hex) proporcionando el producto deseado como un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,99-2,18 (m, 2H), 2,47-2,52 (m, 2H), 2,61-2,66 (m, 2H), 3,81 (q, 1H, J= 8,6 Hz), 5,15 (s, 4H, 10 7,02-7,05 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, J= 5,0 Hz), 7,24-7,52 (m, 8H); EM (EP) 371,30 (M+1), 372,31 (M+2), 373,31 (M+3).



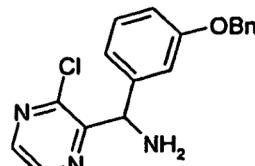
15 a) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Se disolvió [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (100,0 mg, 0,25 mmol) en POCl<sub>3</sub> (0,8 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,2 ml) y se dejó agitar a 45 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un aceite amarillo, se disolvió en EtOAc y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado frío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando el producto deseado como una goma amarilla; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,18-2,21 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 2H), 3,82 (q, 1H, J = 8,5 Hz), 5,14 (s, 2H), 7,03-7,05 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 9H); EM (EP) 390,21 (M+1), 392,20 (M+3), 393,21 (M+4).



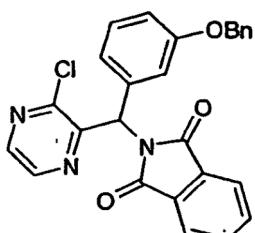
20 b) Se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Ácido ciclobutanocarboxílico (21,2 mg, 0,2 mmol), EDC (61,0 mg, 0,3) y HOBT (32,5 mg, 0,2 mmol) y se dejó agitar a t a durante 10 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) de C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (compuesto de Fórmula IV en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (69,0 mg, 0,2 mmol) y se dejó reaccionar a t a durante 24 h. La purificación por HPFC usando una columna de gel de sílice Jones de 5 g (EtOAc al 30%: Hex) proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,57 (s, 1H), 1,87-2,13 (m, 1H), 2,13-2,18 (m, 3H), 3,06 (q, 1H, J = 8,5 Hz), 5,05 (s, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,20-7,58 (m, 5H), 8,31 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,53 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EP) 408,26 (M+1), 410,26 (M+3), 30 411,27 (M+4).



- c) Se disolvió C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (compuesto de Fórmula IV en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): 2-[(3-Benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula VI en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn) y A<sup>2</sup> =ftalimido) (2,76 g, 6,05 mmol) en EtOH (12 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) cargado con N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (0,57 ml, 18,16 mmol) y se dejó reaccionar durante 16 h a ta. El precipitado blanco que se formó se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado y las aguas de lavado orgánicas se concentraron a vacío, y se purificó por HPFC usando una columna de gel de sílice Jones de 100 g (EtOAc al 50%: Hex hasta MeOH al 5%: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado como un aceite rojizo; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,04 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 6,85-6,98 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,30-7,41 (m, 5H), 8,26 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,52 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EP) 326,25 (M+1), 328,23 (M+3), 329,24 (M+4). Una preparación alternativa de este compuesto es como sigue: A una solución de 3-benciloxibenzaldehído (compuesto de Fórmula Q<sup>1</sup>-CHO en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn) (1,00 g, 4,71 mmol) en THF seco (5 ml), enfriado con hielo/agua, se añadió LiHMDS (solución 1 M en THF; 4,8 ml, 4,8 mmol). Después de 30 min a 0 °C, esta solución de (3-benciloxibencilideno)-trimetilsililamina (compuesto de Fórmula Q<sup>1</sup>-C=N-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn) se enfrió por CO<sub>2</sub>(s)/acetona. A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,90 ml, 0,75 g, 5,3 mmol) en THF seco (10 ml), enfriado por CO<sub>2</sub>(s)/acetona, se añadió nBuLi (2,5 M en hexanos; 2,2 ml, 5,5 mmol). El baño de enfriamiento se reemplazó con un baño de hielo/agua durante 15 min, y luego se volvió a enfriar la solución hasta -78 °C. Después de 15 min, se añadió 2-cloropirazina (0,39 ml, 0,50 g, 4,4 mmol). La solución enfriada de (3-benciloxibencilideno)-trimetilsililamina (*vide supra*) se transfirió a esta solución de litiocloropirazina 2 mediante una cánula 30 min después y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2,5 h y a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se inactivó añadiendo agua y EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4x30 ml), y los extractos de EtOAc se lavaron con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El material bruto se adsorbió sobre Hidromatrix y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g /150 ml, eluyendo con hexanos:EtOAc 4:1 (1-44) → 1:1 (45-64) → EtOAc (65-97)], proporcionando el compuesto deseado como una espuma naranja.

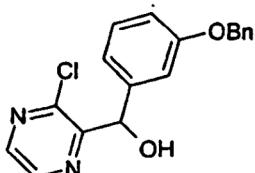


- d) 2-[(3-Benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula VI en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn) y A<sup>2</sup> = ftalimido): Se disolvieron (3-cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol (2,00 g, 6,12 mmol), trifenilfosfina (1,80 g, 6,70 mmol) y ftalimida (986 mg, 6,70 mmol) en THF (20,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se cargó con DIAD (1,30 ml, 6,70 mmol) gota a gota y se dejó reaccionar durante 24 h a ta (análisis TLC (EtOAc al 20%:Hex)). El producto bruto se purificó aplicando HPFC con una columna de gel de sílice Jones de 100 g (EtOAc al 20%:Hex) proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo pálido; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,02 (s, 2H), 6,41 (s ancho, 1H), 6,87-6,97 (m, 3H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

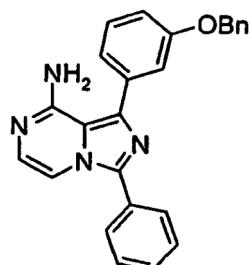


- e) (3-Cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol [Compuesto de Fórmula VII en la que Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)]: Se enfrió hasta -78 °C una solución en THF (20 ml) de n-BuLi 2 M en ciclohexanos y se cargó con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,8 ml, 10,48 mmol). El recipiente de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta 0 °C

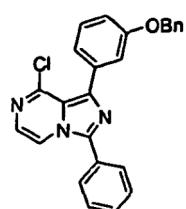
durante 15 min, luego se volvió a enfriar hasta -78 °C y se cargó con 2-cloropirazina (1,0 g, 8,73 mmol) gota a gota. Se dejó reaccionar la reacción durante 15 min, y se cargó con una solución en 10 ml de THF de 3-benciloxibenzoaldehído (2,0 g, 9,60 mmol) lentamente a -78 °C. Se dejó reaccionar la reacción durante 2 h (análisis TLC (EtOAc al 30%:Hex)) y se inactivó con HCl<sub>conc.</sub> (2,0 ml) y H<sub>2</sub>O (30,0 ml). El producto bruto se extrajo con la fase acuosa/THF 4x con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron 1x con H<sub>2</sub>O, 1x salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío, proporcionando el producto bruto como un aceite marrón. Se aplicó cromatografía ultrarrápida de alta resolución (HPFC) con una columna de gel de sílice Jones de 70 g (EtOAc al 30%:Hex) proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo pálido; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,01 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 3H), 7,23-7,41 (m, 6H), 8,36 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EP) 327,16 (M+1), 329,16 (M+3).



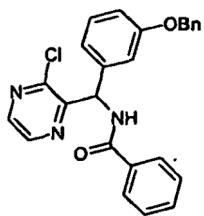
**Ejemplo 2:** Se preparó 1-(3-benciloxifenil)-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = fenilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-fenilimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = fenilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); sólido blanco, RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,12 (s, 2H), 6,12 (s ancho, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25-7,55 (m, 10H), 7,70 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,79 (d, 2H, J = 8,0 Hz).



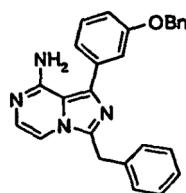
20 a) Se preparó 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-fenilimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = fenilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por N-[(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)metil]benzamida (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = fenilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); sólido amarillo, RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,12 (s, 2H), 6,98 (ddd, 1H, J = 1,2, 2,8, 8,2 Hz), 7,21-7,43 (m, 8H), 7,52-7,59 (m, 4H), 7,84-7,87 (m, 2H), 8,37 (d, 1H, J = 5,2 Hz).



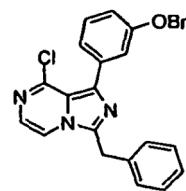
30 b) Se preparó N-[(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)metil]benzamida (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = fenilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido benzoico; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,02 (s, 2H), 6,58 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,21-7,49 (m, 9H), 7,85 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 9,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz).



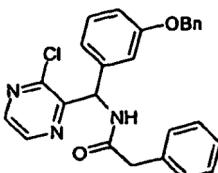
- Ejemplo 3:** Se preparó 3-bencil-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = bencilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 3-bencil-1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = bencilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 4,40 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,08 (s ancho, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,08 (ddd, 1H, J = 1,2, 2,8, 8,2 Hz), 7,19-7,49 (m, 13H), 7,57 (d, 1H, J = 5,2 Hz).
- 5



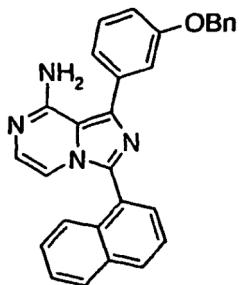
- 10 a) Se preparó 3-bencil-1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = bencilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por N-[(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il-metil)-2-fenilacetamida (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = bencilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); sólido amarillo; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,12 (s, 2H), 6,98 (ddd, 1H, J = 1,2 Hz, 2,8 Hz, 8,2 Hz), 7,21-7,43 (m, 8H), 7,52-7,59 (m, 4H), 7,84-7,87 (m, 2H), 8,37 (d, 1H, J = 5,2 Hz).
- 15



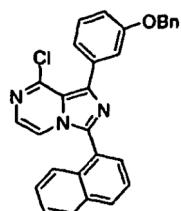
- 20 b) Se preparó N-[(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il-metil)-2-fenilacetamida (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = bencilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido fenilacético.



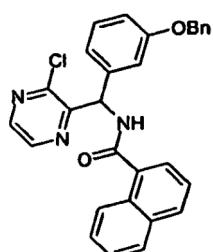
- 25 **Ejemplo 4:** Se preparó 1-(3-benciloxifenil)-3-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = naftalen-1-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-1-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); Sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,20 (s, 2H), 6,27 (s ancho, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,13 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,33-7,51 (m, 8H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz).



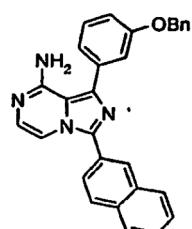
- 5 a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-chloro-3-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-1-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxifenil)-8-chloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup>= Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-1-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 462,46 (M+1), 464,46 (M+3).



- 10 b) Se preparó [(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]amida del ácido naftaleno-1-carboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-1-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido 1-naftanoico; Sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,12 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,12 (s ancho, 1H), 7,29-7,44 (m, 5H), 7,53-7,57 (m, 4H), 7,65 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,97-8,03 (m, 2H), 8,13-8,15 (m, 1H), 8,52 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,73 (d, 1H, J = 2,5 Hz).



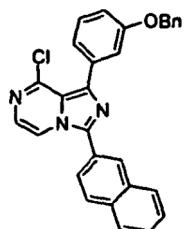
- 20 Ejemplo 5: Se preparó 1-(3-benciloxifenil)-3-naftalen-2-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = naftalen-2-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-chloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-chloro-3-naftalen-2-il-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-2-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); Sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,18 (s, 2H), 6,18 (s ancho, 2H), 7,11-7,47 (m, 9H), 7,58-7,61 (m, 2H), 7,94-8,10 (m, 5H), 8,44 (s, 2H).



- 25 a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-chloro-3-naftalen-2-il-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup>

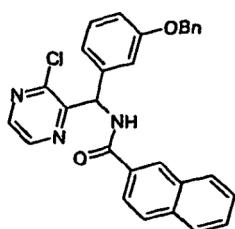
= naftalen-2-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-2-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 462,49 (M+1), 464,48 (M+3).

5



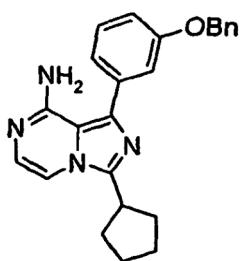
- b) Se preparó [(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = naftalen-2-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido 2-naftanoico; Sólido blanquecino, RMN de <sup>1</sup>H. (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 5,12 (s, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,89-7,09 (m, 3H), 7,29-7,44 (m, 6H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,97-8,11 (m, 4H), 8,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,58 (s, 1H), 8,72 (d, 1H, J = 2,5 Hz).

10



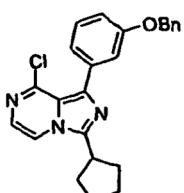
- 15 **Ejemplo 6:** Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = ciclopentilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclopentilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 385,5 (M+1).

20

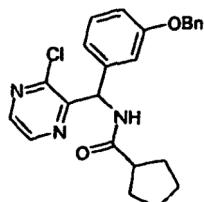


25

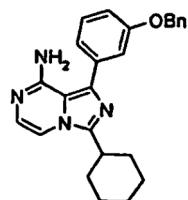
- a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-chlaro-3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclopentilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclopentilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 404,2 (M+1), 406,2 (M+3).



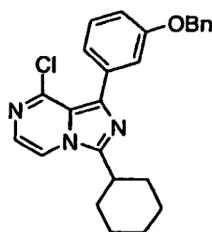
- 5 b) Se preparó [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclopentilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido ciclopentanocarboxílico; EM (EP) 422,2 (M+1), 424,2 (M+3).



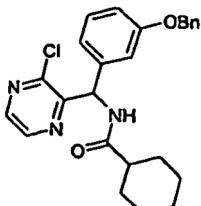
- 10 Ejemplo 7: Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclohexil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclohexil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 399,3 (M+1).



- 15 a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclohexil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclohexilcarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 418,2 (M+1), 420,2 (M+3).



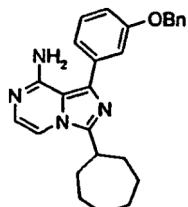
- 20 b) Se preparó [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido ciclohexanocarboxílico; EM (EP) 436,2 (M+1), 438,2 (M+3).



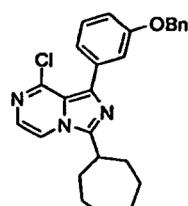
25

- Ejemplo 8: Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-3-cicloheptil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que R<sup>1</sup> = cicloheptilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en

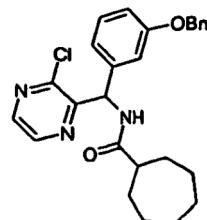
la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-cicloheptil-imadazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = cicloheptilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 413,3 (M+1).



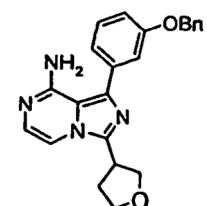
- 5 a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-cicloheptil-imadazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = cicloheptilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imadazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido cicloheptilcarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = cicloheptilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 432,2 (M+1), 434,2 (M+3).



- 10 b) Se preparó [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido cicloheptanocarboxílico (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = cicloheptilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido cicloheptanocarboxílico; EM (EP) 450,2 (M+1), 452,2 (M+3).

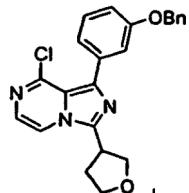


- 20 Ejemplo 9: Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que  $R^1$  = tetrahidrofuran-3-ilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imadazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(tetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = tetrahidrofuran-3-ilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 387,5 (M+1).

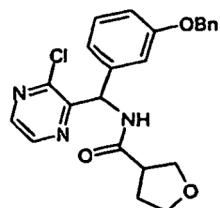


- 25 a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(tetrahidro-furan-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = tetrahidrofuran-3-ilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imadazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico

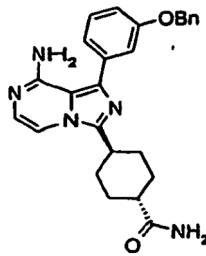
(compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = tetrahidrofuran-3-ilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 406,2 (M+1), 408,2 (M+3).



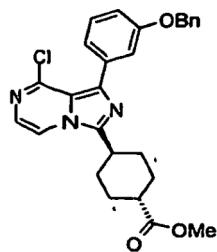
- 5 b) Se preparó [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido tetrahidro-furan-3-carboxílico (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = 3-tetrahidrofuranilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico ; EM (EP) 424,2 (M+1), 426,2 (M+3).



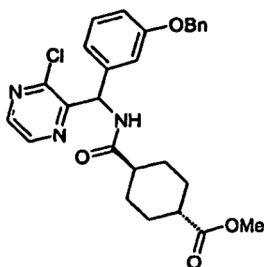
- 10 Ejemplo 10: Se preparó amida del ácido *trans*-4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula I-A en la que Z = ciclohexilo, C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = 4-*trans*-C(=)NH<sub>2</sub>, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) como sigue: Se enfrió una solución en 2-propanol 0,2 M de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifénil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*trans*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (150 mg, 0,32 mmol) en un tubo de 15 ml herméticamente cerrado hasta -78 °C y se cargó con amoniaco durante 30 sec. La reacción se calentó hasta 110 °C durante 4d, tiempo después del cual la mezcla de reacción se cargó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase de EtOAc se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (3x) y salmuera (1×) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto deseado como un sólido blanquecino. El producto se cargó seco y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido blanco resultante se recristalizó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, y hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo blanco; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,57-1,66 (m, 4H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,98-2,00 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 6,02 (s ancho, 2H), 6,70 (s ancho, 2H), 7,03 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,07 (ddd, 1H, J = 0,8, 2,4, 8,4 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,40 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 4,8 Hz); EM (EP) 442,5 (M+1).
- 15
- 20



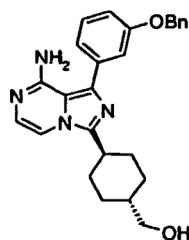
- 25 a) Se preparó éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*trans*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por éster metílico del ácido *trans*-4-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-ilo)-metil]-carbamoyl-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = éster metílico del ácido *trans*-4-ciclohexanocarboxílico y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 476,2 (M+1), 478,2 (M+3).
- 30



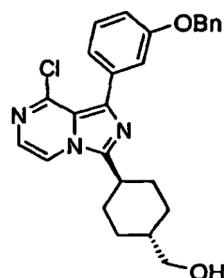
- 5 b) Se preparó éster metílico del ácido *trans*-4-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-carbamoi]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = éster metílico del ácido *trans*-4-ciclohexanocarboxílico y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por éster monometílico del ácido *trans*-ciclohexano-1,4-dicarboxílico; EM (EP) 494,3 (M+1), 496,3 (M+3).



- 10 Ejemplo 11: Se preparó *trans*-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-cyclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula I-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico salvo por la sustitución de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*trans*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por {4-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-cyclohexyl}-metanol (compuesto de Fórmula II-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (ddd, 2H, J = 25,2 Hz, 12,8 Hz, 3,6 Hz), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,91 (ddd, 2H, J = 29,6 Hz, 13,2 Hz, 3,6 Hz), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 2,93 (tt, 1H, J = 11,6 Hz, 4,0 Hz), 3,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 5,11 (s ancho, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,05 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,8 Hz, 1,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H); EM (EP) 429,5 (M+1).

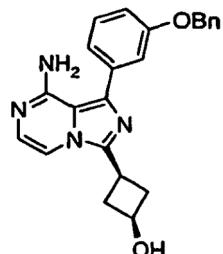


- 20 a) *trans*-{4-[1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-cyclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula II-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Se enfrió hasta -78 °C una solución en THF 0,2 M de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (800 mg, 1,68 mmol) y se cargó con LiAlH<sub>4</sub> (63,8 mg, 1,68 mmol) en varias porciones; el recipiente de reacción se retiró del baño de enfriamiento a -78 °C y se dejó calentar hasta t. Despues de 2 h, la mezcla de reacción se cargó con EtOAc, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O, y gel sílice y se concentró a vacío hasta sólidos amarillo. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo; EM (EP) 448,2 (M+1), 450,2 (M+3).



**Ejemplo 12:** *cis*-3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol (compuesto de Fórmula I-F en la que Z<sup>3</sup> = *cis*-3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Se colocó en un tubo herméticamente cerrado 3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol (compuesto de Fórmula II-G en la que Z<sup>3</sup> = *cis*-3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (84,0 mg, 0,2 mmol) y se cargó con 3,0 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH y se calentó hasta 110 °C durante 60 h. La reacción se concentró a vacío, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó usando HPFC con una columna de gel de sílice Jones de 5 g (MeOH al 2%: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado como un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,45-2,51 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,31 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 4,39 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 5,03 (s ancho, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,23-7,52 (m, 9H); EM (EP) 387,3 (M+1), 389,3 (M+3).

- 5 La reacción se concentró a vacío, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó usando HPFC con una columna de gel de sílice Jones de 5 g (MeOH al 2%: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado como un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,45-2,51 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,31 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 4,39 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 5,03 (s ancho, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,23-7,52 (m, 9H); EM (EP) 387,3 (M+1), 389,3 (M+3).



10

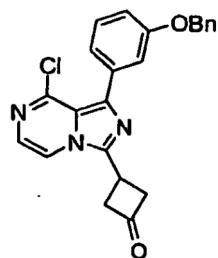
- a) *cis*-[1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol (compuesto de Fórmula II-G en la que Z<sup>3</sup> = *cis*-3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Se enfrió hasta 0 °C una solución metánolica-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) de 3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona (compuesto de Fórmula II-F en la que Z<sup>3</sup> = *cis*-3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (80,0 mg, 0,2 mmol) y se cargó con MP-borohidruro (200,0 mg, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta durante un período de 24 h. El agente reductor unido a la resina se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado reunido se concentró a vacío proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo claro; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,61-2,68 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,36 (q, 1H, J = 8,0 Hz), 4,42 (q, 1H, J = 7,3 Hz), 5,15 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 9H), 7,56 (d, 1H, J = 5,0 Hz); EM (EP) 407,2 (M+1), 409,2 (M+3).

15



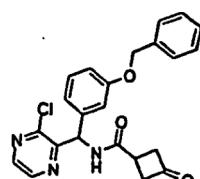
- b) 3-[1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona (compuesto de Fórmula II-F en la que Z<sup>3</sup> = 3-ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)): Se disolvió [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido 3-oxo-ciclobutanocárcoxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = 3-ciclobutanona y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (614,0 mg, 1,5 mmol) en POCl<sub>3</sub> (8,0 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0, ml) y se dejó agitar a 55 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido amarillo, se disolvió en EtOAc frío y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> frío saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPFC usando una columna de gel de sílice Jones de 20 g (EtOAc al 50%:Hex hasta MeOH al 1%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido por una recristalización en EtOH caliente proporcionó el producto deseado como un sólido amarillo claro; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,61-3,68 (m, 2H), 3,86-3,95 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,30-7,47 (m, 9H), 7,61 (d, 1H, J = 5,0 Hz); EM (EP) 404,2 (M+1), 406,2 (M+3). De forma alternativa, se puede preparar 3-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona a partir de 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-(3-metilciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazina (Ejemplo 44b) como sigue: A una solución de 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-(3-metilciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina (100 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se añadieron

NMO (0,1 ml, 0,5 mmol, solución acuosa al 50%) y  $K_2OsO_4 \cdot H_2O$  (5 mg, 0,013 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con  $Na_2SO_3$  (160 mg, 1,25 mmol), luego se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (5 ml), se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida dando 3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroximetil-ciclobutanol como un sólido amarillo (100 mg). CL-EM (EP, Pos.): m/z 436/438 (3/1) [ $MH^+$ ]. La solución de 3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroximetil-ciclobutanol en THF (3 ml) y agua (1 ml) se enfrió hasta 0 °C y se cargó con peroxidato sódico (64 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (5 ml), se lavó con salmuera (20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos:EtOAc = 50:50 → 30:70) dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo (70 mg, 70% de rendimiento en las dos etapas); CL-EM (EP, Pos.): m/z 404/406 (3/1) [ $MH^+$ ]; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 3,60-3,67 (m, 2H), 3,81-3,94 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 3,81-3,94 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,27-7,47 (m, 9H), 7,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H).

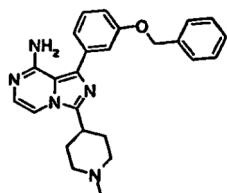


## [554]

c) [(3-Benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido 3-oxo-ciclobutanocárcoxílico (compuesto de Fórmula III en la que  $R^1$  = 3-ciclobutanona y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)): Se disolvieron ácido 3-oxo-ciclobutanocárcoxílico (184,2 mg, 1,8 mmol), EDC (529,1 mg, 2,8 mmol) y HOBT (281,8 mg, 1,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (18,0 ml) y se dejó agitar a temperatura durante 10 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución en  $CH_2Cl_2$  (1,0 ml) de C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (600,0 mg, 1,8 mmol), que se dejó agitar a temperatura durante 24 h. La purificación por HPFC usando una columna de gel de sílice Jones de 20 g (EtOAc al 30%:Hex hasta EtOAc al 50%:Hex) proporcionó el producto deseado como un sólido blanco; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz) δ 3,07-3,22 (m, 3H), 3,42-3,48 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,55 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,89-6,96 (m, 3H), 7,22-7,39 (m, 5H), 8,35 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EP) 422,2 (M+1), 424,2 (M+3).

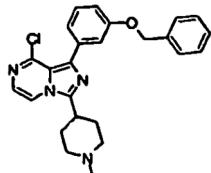


**Ejemplo 13:** Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I en la que  $R^1$  = 4-N-metilpiperidina y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 1 anterior salvo por la sustitución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = ciclobutilo y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) por 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = 4-N-metilpiperidina y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)); sólido blanco, se purificó por HPLC Gilson proporcionando el producto deseado como la sal de ácido fórmico como una goma incolora; RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 400 MHz) δ 2,24-2,27 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,05-7,49 (m, 10H), 7,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz); EM (EP) 414,3 (M+1).

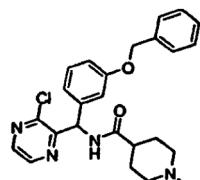


a) Se preparó 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que  $R^1$  = 4-N-metilpiperidina y  $Q^1$  = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-

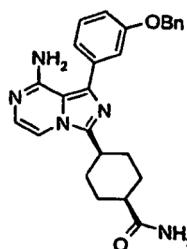
fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico por [(3-benciloxifenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = 4-N-metilpiperidina y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); Aceite amarillo; EM (EP) 433,2 (M+1), 435,2 (M+3).



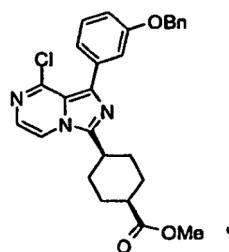
b) Se preparó [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = 4-N-metilpiperidina y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por ácido 1-metil-piperidin-4-carboxílico; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,25-2,33 (m ancho, 10H), 2,95 (s ancho, 2H), 5,02 (s, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 6,87-6,94 (m, 3H), 7,19-7,38 (m, 5H), 8,33 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 2,5 Hz); EM (EP) 451,2 (M+1), 453,2 (M+3).



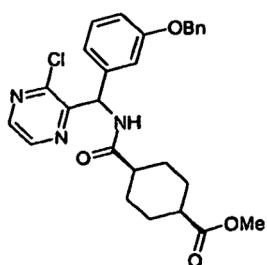
15 **Ejemplo 14:** Se preparó amida del ácido *cis*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula I-A en la que Z = ciclohexilo, C(=O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> = 4-*cis*-C(=O)NH<sub>2</sub>, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 10 salvo por la sustitución de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*trans*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por éster metílico del ácido *cis*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*cis*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 442,4 (M+1).



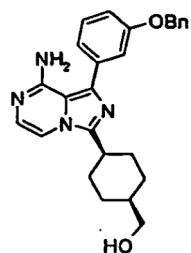
25 a) Se preparó éster metílico del ácido *cis*-4-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*cis*-CO<sub>2</sub>Me, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (compuesto de Fórmula II en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por éster metílico del ácido *cis*-4-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-carbamoyl-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = éster metílico del ácido *trans*-4-ciclohexanocarboxílico y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 476,2 (M+1), 478,2 (M+3).



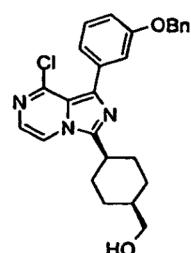
- 5 b) Se preparó éster metílico del ácido *cis*-4-[(3-Bencloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-carbamoi]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = éster metílico del ácido *cis*-4-ciclohexanocarboxílico y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de [(3-bencloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico (compuesto de Fórmula III en la que R<sup>1</sup> = ciclobutilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de ácido ciclobutanocarboxílico por éster monometílico del ácido *cis*-ciclohexano-1,4-dicarboxílico; EM (EP) 494,3 (M+1), 496,3 (M+3).



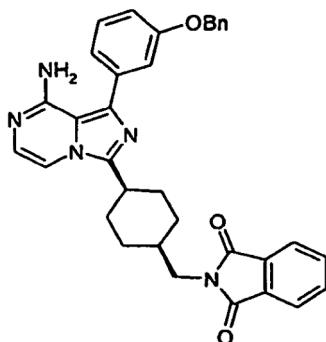
- 10 Ejemplo 15: Se preparó *cis*-{4-[8-amino-1-(3-bencloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula I-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de amida del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-bencloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico salvo por la sustitución de éster metílico del ácido *cis*-4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (compuesto de Fórmula II-A en la que Z = ciclohexilo, CO<sub>2</sub>A<sup>3</sup> = 4-*cis*-CO<sub>2</sub>Me y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por {4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula II-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); EM (EP) 429,2 (M+1).



- 20 a) Se preparó *cis*-{4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula II-B en la que Z = ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) como se describe para la síntesis de *trans*-{4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula II-B en la que Z = *trans*-1,4-ciclohexil y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) salvo por la sustitución de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico por éster metílico del ácido *cis*-4-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico; EM (EP) 448,2 (M+1), 450,2 (M+3).

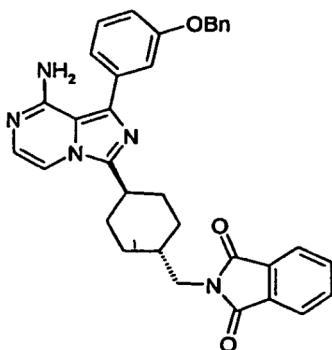


**Ejemplo 16:** Se preparó *cis*-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo, A<sup>2</sup> = ftalimido y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) como sigue: Se disolvieron *cis*-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (compuesto de Fórmula I-B en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (175 mg, 0,41 mmol), ftalimida (72 mg, 0,49 mmol), y 5 trifenilfosfina unida a resina (PS-Ph<sub>3</sub>P [Argonaut, 2,33 mmol/g]) (263 mg) en 2 ml de THF, se evacuó, se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se cargó con DIAD (97 µl, 0,49 mmol). Despues de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de pipeta de algodón, se lavó 6X con EtOAc, se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 30%/hexanos hasta EtOAc al 70%/hexanos) proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo espumoso; EM (EP+): m/z 558,5 (M+1).

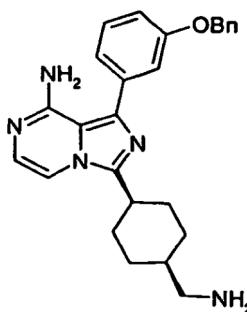


10

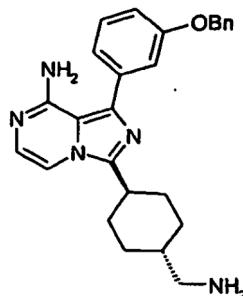
**Ejemplo 17:** Se preparó *trans*-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = 4-*trans*-ciclohexilo, A<sup>2</sup> = ftalimido y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 16 salvo por la sustitución *cis*-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol por *trans*-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol; EM (EP+): m/z 558,4 [MH<sup>+</sup>].



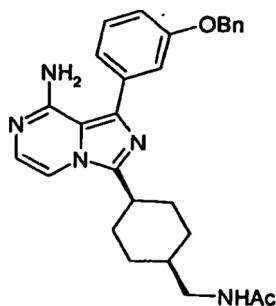
**Ejemplo 18:** Se preparó *cis*-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-benciloxifenilo)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C'' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) como sigue: Se cargó una solución etanólica de *cis*-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo, A<sup>2</sup> = ftalimido y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (490 mg, 0,92 mmol) con un exceso de hidrazina (10 µl) y se dejó agitar a t a durante 16 h. La solución se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y los sólidos se lavaron con EtOH (4x). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó Cromatografía Ultrarrápida de Alta Presión (HPFC) (cargada seca, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 2% ~ NH<sub>3</sub> 7N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado como un sólido espumoso blanco; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66-1,72 (m, 4H), 1,77-1,86 (m, 4H), 2,00-2,07 (m, 3H), 2,75 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,10-3,13 (m, 1H), 5,10 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,33-7,46 (m, 6H); EM (EP+): m/z 428,4 [MH<sup>+</sup>].



- Ejemplo 19:** Se preparó *trans*-3-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *trans*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de *cis*-3-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de *cis*-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo, A<sup>2</sup> = ftalimido y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por *trans*-2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-isoindol-1,3-diona (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *trans*-1,4-ciclohexilo, A<sup>2</sup> = ftalimido y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (ddd, 2H, J = 25,2 Hz, 12,8 Hz, 3,6 Hz), 1,31-1,52 (m, 3H), 1,88 (ddd, 2H, J = 29,6 Hz, 13,2 Hz, 3,6 Hz), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 2,62 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 2,93 (tt, 1H, J = 11,6 Hz, 4,0 Hz), 5,02 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,01 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,8 Hz, 1,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,21-7,22 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 2H); EM (EP) 428,5 (M+1).

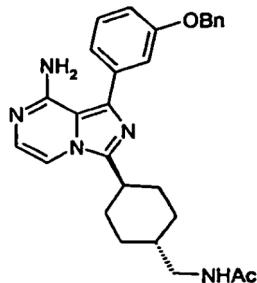


- Ejemplo 20:** Se preparó *cis*-N-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilacetamida (compuesto de Fórmula I-C'' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = C(=O)CH<sub>3</sub>, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) como sigue: Se disolvió *cis*-3-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) (10,8 mg, 0,03 mmol) en 0,3 ml de cloroformo y se cargó con PS-DIEA (10 mg, 0,04 mmol) seguido por anhídrido acético (2,1 μl, 0,02 mmol) y se dejó agitar durante 0,5 h. La solución se filtró a través de un tapón de pipeta de algodón y los sólidos se lavaron con cloroformo (4x). El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2% ~ NH<sub>3</sub> 7N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco espumoso; EM (EP) 470,5 (M+1).



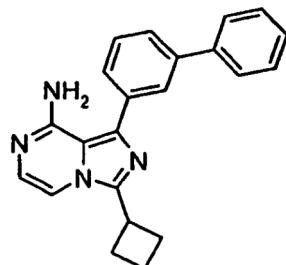
- Ejemplo 21:** Se preparó *trans*-N-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilacetamida (compuesto de Fórmula I-C''' en la que Z = *trans*-1,4-ciclohexilo, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = C(=O)CH<sub>3</sub>, y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) de acuerdo con los procedimientos descritos para *cis*-N-(4-aminomethyl-cyclohexyl)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-ilacetamida (compuesto de Fórmula I-C'' en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = C(=O)CH<sub>3</sub>, y

- Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) anterior salvo por la sustitución de *cis*-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-bencilioxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C" en la que Z = *cis*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)) por *trans*-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-bencilioxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (compuesto de Fórmula I-C" en la que Z = *trans*-1,4-ciclohexilo y Q<sup>1</sup> = Ph-(3-OBn)); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (ddd, 2H, J = 25,2 Hz, 12,8 Hz, 3,6 Hz), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,85 (ddd, 2H, J = 29,6 Hz, 13,2 Hz, 3,6 Hz), 1,94-1,95 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,08-2,12 (m, 2H), 2,90 (tt, 1H, J = 11,6 Hz, 4,0 Hz), 3,20 (dd, 2H, J = 6,4 Hz, 6,4 Hz), 5,07 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,49 (m, 1H), 7,02 (ddd, 1H, J = 8,0 Hz, 2,8 Hz, 1,2 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H); EM (EP) 470,5 (M+1).
- 5

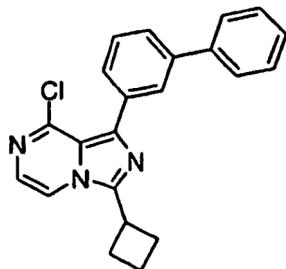


- 10 A no ser que se indique de otro modo, los siguientes ejemplos se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-22.

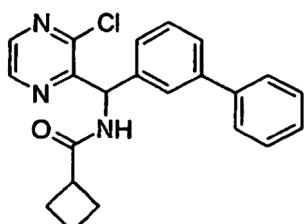
**Ejemplo 22:** 1-Bifenil-3-il-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-bencilioxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido blanco, EM (EP) 341,38 (M+1).



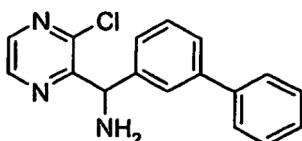
- 15 a) 1-Bifenil-3-il-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-bencilioxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, sólido amarillo, EM (EP) 360,36 (M+1).



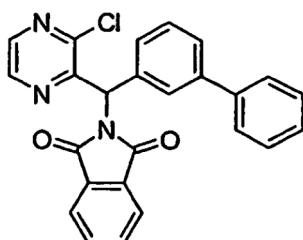
- 20 b) [Bifenil-3-il-(3-cloropirazin-2-il)metil]amida del ácido ciclobutanocárcoxílico: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-bencilioxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocárcoxílico, aceite blanquecino, EM (EP) 378,37 (M+1).



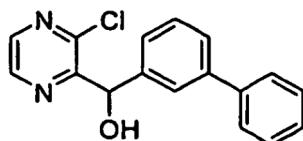
c) C-Bifenil-3-il-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina, aceite naranja, EM (EP) 296,18 (M+1), 279,18 (M-17).



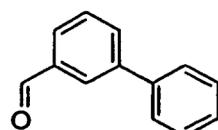
5 d) 2-[Bifenil-3-il-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-isoindol-1, 3-diona: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 2-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona, aceite naranja, EM (EP) 426,92 (M+1).



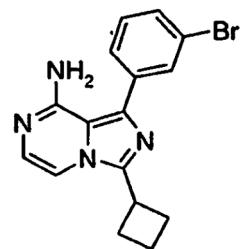
e) Bifenil-3-il-(3-cloropirazin-2-il)-metanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para (3-cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol, aceite naranja, EM (EP) 297,11 (M+1), 278,13 (M-17).



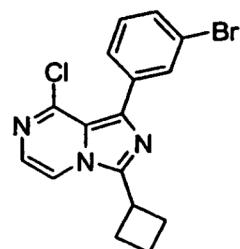
10 f) Bifenil-3-carbaldehído: Se preparó a partir de 3-bromo-benzaldehído y ácido fenilborónico usando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF:H<sub>2</sub>O 4:1 (véase la descripción detallada en la Síntesis General para análogos de Suzuki en los Ejemplos 24-26), siguiente los procedimientos convencionales de acoplamiento de Suzuki como se describe en la siguiente referencia: Strongin, R.M.; et. al. Org. Lett., 2000, 20, 3201-3204; aceite transparente, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,38-7,51 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 3H), 7,87 (dd, 2H, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz), 8,11-8,12 (m, 1H), 10,0 (s, 1H); EM (EP) 183,28 (M+1).



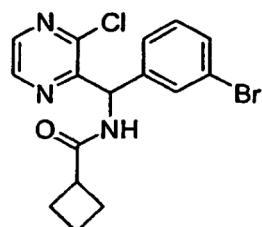
20 **Ejemplo 23:** 1-(3-Bromo-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido rosa claro, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,02-2,21 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 4H), 3,81 (p, 1H, J = 8,8 Hz), 5,03 (s ancho, 2H), 7,07 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 1,6 Hz).



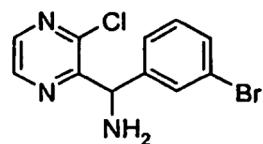
- a) 1-(3-Bromofenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, sólido amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,04-2,22 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 3,84 (p, 1H,  $J$  = 8,8 Hz), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,51 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H).



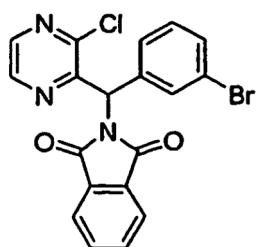
- b) [(3-Bromofenil)-(3-cloropirazin-2-il)metyl] amida del ácido ciclobutanocarboxílico: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metyl]amida del ácido ciclobutanocarboxílico, sólido blanco, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,83-2,02 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 4H), 3,09 (p, 1H,  $J$  = 8,8 Hz), 6,53 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,08 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,37 (d, 1H,  $J$  = 2,8 Hz), 8,53 (d, 1H,  $J$  = 2,8 Hz).



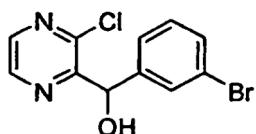
- c) C-(3-Bromofenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-methylamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-methylamina, aceite naranja, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,54 (s, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,31 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 7,51-7,53 (d, 1H,  $J$  = 8,4 Hz), 8,31 (d, 1H,  $J$  = 2,8 Hz), 8,56 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz).



- d) 2-[(3-Bromofenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metyl]-isoindol-1,3-diona: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 2-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metyl]-isoindol-1,3-diona, aceite naranja, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  6,84 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,74-7,86 (m, 6H), 8,37 (dd, 1H,  $J$  = 1,2 Hz, 2,6 Hz), 8,48 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz).



e) (3-Bromofenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para (3-cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol, sólido amarillo claro, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,66 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 5,98 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 3H), 8,40 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz), 8,57 (d, 1H,  $J = 2,4$  Hz).

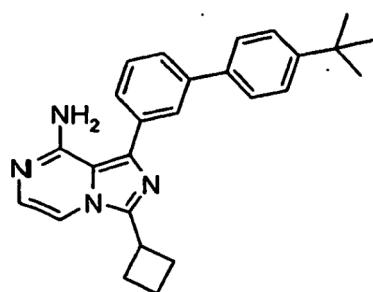


5

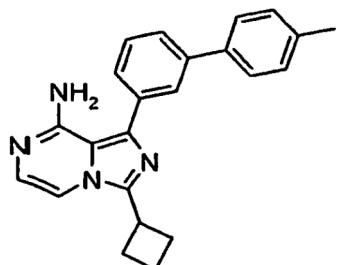
#### Síntesis general de análogos de Suzuki Ejemplos 24-26.

Se purgó una solución 4:1 de DMF: $\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{N}_2$  durante 45 minutos antes de la reacción. Se suspendieron 1-(3-bromo-fenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (1,0 equiv), el ácido borónico adecuado (1,1 equiv),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,25 equiv) y PS-Pd( $\text{Ph}_3$ )<sub>4</sub> (0,05 equiv) en suficiente DMF: $\text{H}_2\text{O}$  4:1 para dar una solución 0,25 M. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante la noche con agitación, se enfrió, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró a través de Celite, y la resina se lavó con más  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró a vacío, se volvió a disolver en DCM, y se purificó por cromatografía (Jones Flashmaster Personal, Hexano:EtOAc 50:50 hasta EtOAc al 100%) proporcionando las imidazopirazinas deseadas, Ejemplos 24-26.

15 **Ejemplo 24:** 1-(4'-t-Butilbifenil-3-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Sólido marrón claro, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,34 (s, 9H), 2,02-2,21 (m, 2H), 2,45-2,68 (m, 4H), 3,83 (p, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 5,18 (s ancho, 2H), 7,06 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz), 7,13 (d, 1H,  $J = 5,2$  Hz), 7,50-7,65 (m, 7H), 7,89 (d, 1H,  $J = 1,6$  Hz).

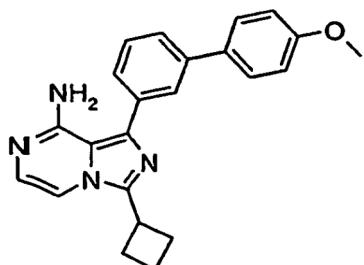


**Ejemplo 25:** 3-Ciclobutil-1-(4'-metilbifenil-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Sólido blanquecino, EM (EP) 355,37 ( $M+1$ ).

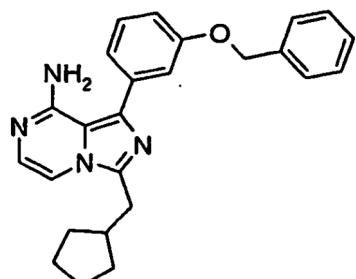


20

**Ejemplo 26:** 3-Ciclobutil-1-(4'-metoxibifenil-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Sólido blanco, EM (EP) 371,21 (M+1).

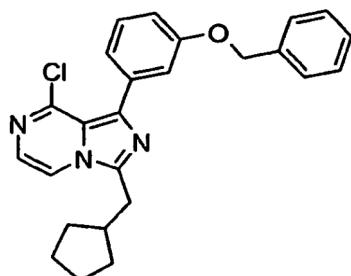


**Ejemplo 27:** 1-(3-Benciloxifenil)-3-ciclopentilmelimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, aceite transparente, EM (EP) 399,20 (M+1).

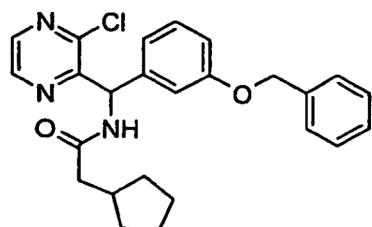


5

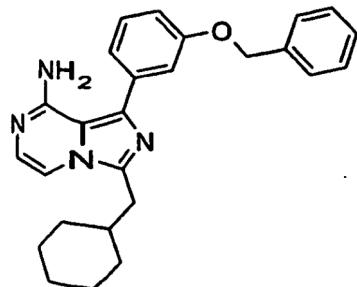
a) 1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-3-ciclopentilmelimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, aceite amarillo, EM (EP) 418,37 (M+1).



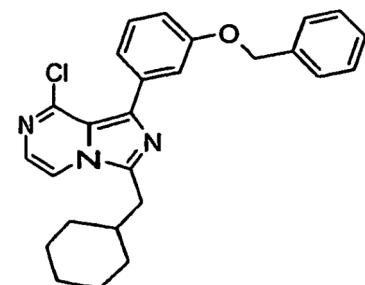
10 b) *N*-[(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-2-ciclopentil-acetamida: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico, sólido blanco, EM (EP) 436,32 (M+1).



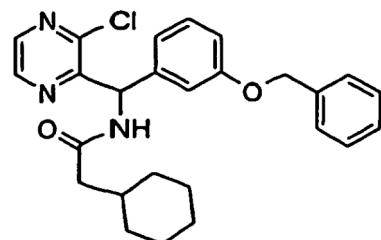
15 **Ejemplo 28:** 1-(3-Benciloxifenil)-3-ciclohexilmelimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido blanco, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,07-1,27 (m, 5H), 1,64-1,73 (m, 5H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,86 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,02 (s ancho, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 2,0 Hz, 4,8 Hz), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 7H).



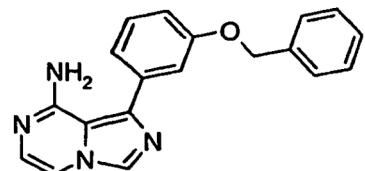
5 a) 1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-3-ciclohexilmethylimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, aceite amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,08-1,26 (m, 5H), 1,66-1,73 (m, 5H), 1,85-1,93 (m, 1H), 2,92 (d, 1H,  $J$  = 7,2 Hz), 5,14 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H,  $J$  = 2,0 Hz, 7,8 Hz), 7,29-7,41 (m, 6H), 7,44-7,46 (m, 2H), 8,32 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz), 7,59 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz).



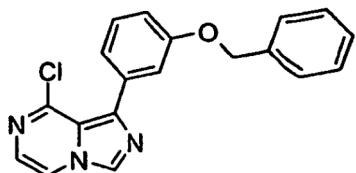
10 b) *N*-[(3-Benciloxifenil)-(3-chloropirazin-2-il)-metil]-2-ciclohexil-acetamida: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-chloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico de, sólido blanco, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,38-0,97 (m, 2H), 1,09-1,29 (m, 3H), 1,63-1,82 (m, 6H), 2,11 (d, 1H,  $J$  = 7,2 Hz), 5,02 (s, 2H), 6,55 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 6,86-6,94 (m, 3H), 7,03 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 6H), 8,32 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz), 8,49 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz).



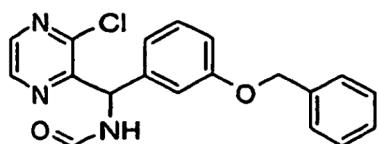
15 Ejemplo de referencia 29: 1-(3-Benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido blanco, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,09 (s ancho, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 8H), 8,11 (s, 1H).



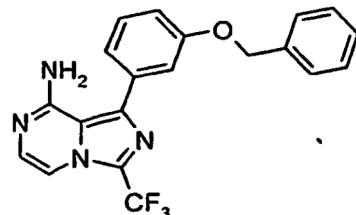
a) 1-(3-Benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, aceite amarillo, EM (EP) 336,06 (M+1).



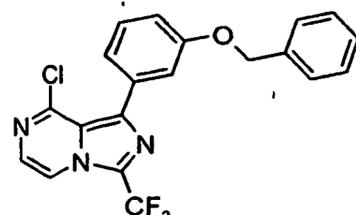
5 b) *N*-[(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-formamida: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico, sólido blanco, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,03 (s, 2H), 6,62 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,35 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz), 8,51 (d, 1H,  $J$  = 2,0 Hz).



10 Ejemplo 30: 1-(3-Benciloxifenil)-3-trifluorometilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxifenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido rosa, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,15 (s, 2H), 5,25 (s ancho, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,34-7,45 (m, 6H), 7,54 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz).

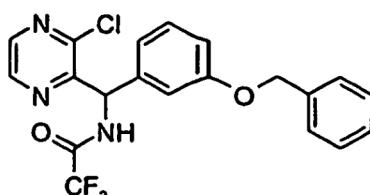


a) 1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-3-trifluorometilimidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, aceite amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  400 MHz)  $\delta$  5,14 (s, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,28-7,46 (m, 8H), 7,59 (d, 1H,  $J$  = 4,8 Hz), 7,99 (d, 1H,  $J$  = 5,2 Hz).



15

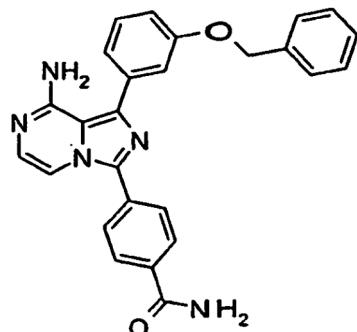
b) *N*-[(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-2,2,2-trifluoroacetamida: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico, sólido blanco, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,03 (s, 2H), 6,46 (d, 1H,  $J$  = 7,6 Hz), 6,92-6,96 (m, 3H), 7,28-7,41 (m, 5H), 8,16 (d, 1H,  $J$  = 6,4 Hz), 8,40 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz), 8,55 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz).



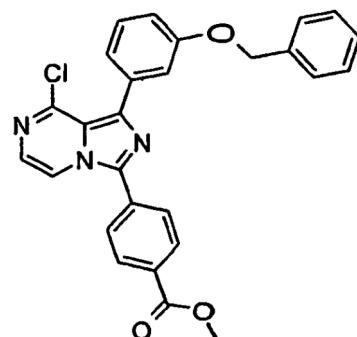
20

**Ejemplo 31:** 4-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sólido amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5,20 (s, 2H), 6,23 (s ancho, 2H), 7,12 (dd, 1H, J = 2,4 Hz, 8,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32-7,50 (m, 8H), 7,85 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 7,96 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,07 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,14 (s ancho, 1H).

5

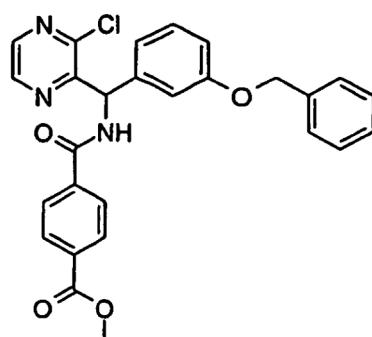


a) Éster metílico del ácido 4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina, sólido amarillo, EM (EP) 469,90 (M+1).



10

b) Éster metílico del ácido *N*-(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-tereftalámico: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocárclico, sólido amarillo, EM (EP) 490,01 (M+2).



15 **Ejemplo 32:** 3-Ciclobutil-1-fenylimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se condensó NH<sub>3</sub> gas en una solución enfriada (-78 °C) de 8-cloro-3-ciclobutil-1-fenylimidazo[1,5-a]pirazina (602,9 mg, 2,125 mmol) en NH<sub>3</sub>/i-PrOH (2M, 15 ml) en un tubo de presión hasta que se dobló el volumen. El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 110 °C durante 2 d. Después de eliminar el exceso de NH<sub>3</sub>/i-PrOH a vacío, el residuo se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 ml), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El material obtenido (670 mg) se recristalizó en EtOAc, obteniendo 393,3 mg (70%, 1,488 mmol) del compuesto del epígrafe como cristales rosa pálido. Las aguas madres se redujeron hasta aproximadamente 50% a vacío y de nuevo se recristalizó en EtOAc, proporcionando otros 38,4 mg (7%, 0,145 mmol) del compuesto del epígrafe, como

20

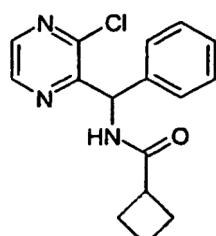
cristales rosa, >99% de pureza por HPLC; p.f. 164-166 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,98-2,09 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,44-2,54 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,82 (quint,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,02 (s ancho, -NH<sub>2</sub>), 7,05 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,12 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 2H). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100,6 MHz, DEPT135): δ 18,87 (-), 26,94 (2C, -), 31,48 (+), 106,61 (+), 113,93 (C<sub>quart</sub>), 127,43 (+), 128,08 (+), 128,81 (2C, +), 129,67 (2C, +), 134,87 (C<sub>quart</sub>), 135,32 (C<sub>quart</sub>), 143,90 (C<sub>quart</sub>), 151,75 (C<sub>quart</sub>). EM (EP+): m/z 265,2 (100) [MH<sup>+</sup>].



a) 8-Cloro-3-ciclobutil-1-fenilimidazo[1,5-a]pirazina: Se calentó a 55 °C una mezcla de [(3-cloropirazin-2-il)-fenilmethyl]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (710 mg, 2,35 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (15 ml, 25 g, 163 mmol), bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , durante 21 h. Se evaporó el  $\text{POCl}_3$  a vacío, se añadió una solución fría de NH<sub>3</sub> en iPrOH (2M, 15 ml) hasta que el pH fue básico y se usó evaporación rotatoria para eliminar el exceso de disolvente. El material bruto se suspendió entre EtOAc y dH<sub>2</sub>O, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se purificó la muestra por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc al 10%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y el filtrado se concentró a vacío, proporcionando 602,9 mg (90%, 2,125 mmol) del compuesto del epígrafe, que contenía ≈ 0,5 equivalentes de DIAD reducido y ≤ 0,06 equivalentes de [(3-cloropirazin-2-il)-fenilmethyl]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (4), como sólido dorado; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 2,00-2,11 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H), 3,85 (quint,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,50 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H). EM (EP+): m/z 284,1/286,1 (100/55) [MH<sup>+</sup>].



b) [(3-Cloropirazin-2-il)-fenilmethyl]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico: A una solución de C-(3-cloropirazin-2-il)-C-fenilmetilamina (610,7 mg, 2,780 mmol), DMAP (17 mg, 0,139 mmol), y (iPr)<sub>2</sub>EtN (726  $\mu\text{l}$ , 539 mg, 4,17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (350  $\mu\text{l}$ , 363 mg, 3,058 mmol) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con dH<sub>2</sub>O, se recogió por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 20 ml), se lavó (1x 30 ml de cada) con ácido cítrico 0,25M (pH 2-3), dH<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. La muestra se purificó por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice con EtOAc al 10%:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) y el filtrado se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido dorado; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 1,80-2,02 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 3,09 (quint,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,58 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,24-7,36 (m, 5H), 8,33 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

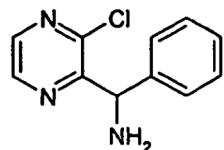


c) C-(3-Cloropirazin-2-il)-C-fenilmetilamina: A una solución de 2-[(3-cloropirazin-2-il)-fenilmethyl]-isoindol-1,3-diona (7,70 g, 22 mmol), que contenía ≈ 0,77 eq. de DIAD reducido, en EtOH (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente complementario

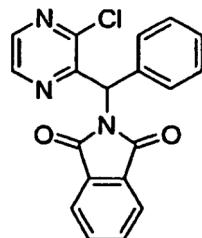
(15 ml), se añadió N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (10 ml, 7,91 g, 0,172 mol) y la solución de reacción se agitó a t<sub>a</sub>, bajo N<sub>2</sub>, durante 1 d. La suspensión se filtró, el sólido naranja se lavó varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió entre HCl (2M)/EtOAc y se descartó la fase de EtOAc. La fase acuosa se llevó hasta pH básico usando NaOH y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 60 ml), se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando 2,1923 g (45 %; 9,9795 mmol) del compuesto del epígrafe, que contenía 1 eq. de DIAD

5 reducido, como un aceite marrón; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,24 (s ancho, 2H), 5,56 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (s, 1H). EM (EP+): m/z 203,21 205,2 (100/73) [MH<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>].

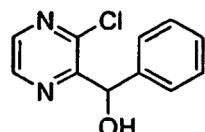
Clorhidrato de C-(3-cloropirazin-2-il)-C-fenilmetilamina (2-HCl): A una solución de C-(3-cloropirazin-2-il)-C-fenilmetilamina (1,582 g, 7,20 mmol) en 1,4-dioxano (≤ 5 ml), se añadió HCl (2 ml, 7,55 mmol, solución 4M en 1,4-dioxano) y se dejó durante aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó varias veces 1,4-dioxano, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido color castaño. La muestra contenía ≈ 0,1 eq. de 1,4-dioxano por RMN de <sup>1</sup>H; RMN de <sup>1</sup>H (d-MeOH, 400 MHz) δ 5,85 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H).



15 d) 2-[(3-Cloropirazin-2-il)-fenilmetil]isoindol-1,3-diona: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 2-[(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona, aceite amarillo, EM (EP) 350,04 (M+1).

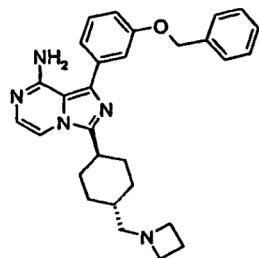


e) (3-Cloropirazin-2-il)-fenilmetanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para (3-cloro-pirazin-2-il)-(3-benciloxi-fenil)-metanol, sólido amarillo, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,29-7,36 (m, 5H), 8,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,56 (d, 1H, J = 2,4 Hz).

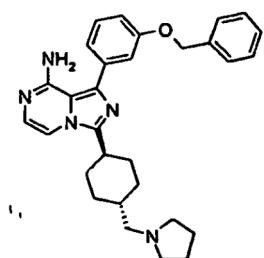


**Procedimiento general para los Ejemplos 33 y 34:** Se cargó una solución en THF (3 ml) de éster 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmético del ácido *trans*-toluen-4-sulfónico (200 mg, 0,34 mmol) en un tubo herméticamente cerrado con azetidina (8,92 mmol, 510 mg) y se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x), agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g / 25 ml, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 2% de NH<sub>3</sub> ~7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] proporcionando *trans*-3-(4-azetidin-1-ilmetil-ciclohexil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina como un sólido blanco (130 mg, 82%).

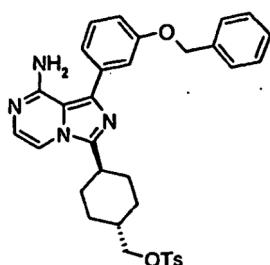
**Ejemplo 33:** (*trans*-3-(4-Azetidin-1-ilmetil-ciclohexil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: EM (EP+): m/z 468,1.



**Ejemplo 34:** *trans*-1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: EM (EP+): m/z 482,3.

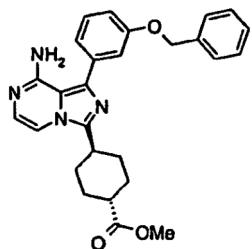


- 5 a) Éster 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmétílico del ácido *trans*-toluen-4-sulfónico: Se enfrió hasta -20 °C una solución en piridina de (23 ml) de *trans*-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol (2,00 g, 4,67 mmol) y se cargó con Ts<sub>2</sub>O (1,52 g, 4,67 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta ta y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío hasta una espuma color castaño y se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y agua. La fase orgánica se lavó con NaOH 1M (2x), agua (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta una espuma color castaño. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g / 150 ml, eluyendo con EtOAc al 50%/Hexanos hasta MeOH al 5%/EtOAc] proporcionando éster 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmétílico del ácido *trans*-toluen-4-sulfónico como una espuma color castaño (1,90 g, 70%); EM (EP+): m/z 583,1



15

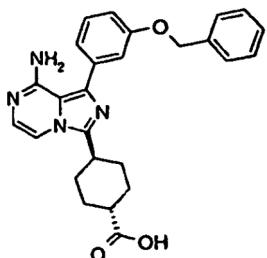
- Ejemplo 35:** Éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico: Una solución en isopropanol (42 ml) de éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (4,00 g, 8,4 mmol) en un tubo herméticamente cerrado se enfrió hasta -78 °C. Se burbujeó amoniaco en la solución durante 2 min; el tubo se tapó y se calentó hasta 110 °C durante 1 d. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró hasta un aceite amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g / 70 ml, eluyendo con EtOAc al 50%/Hexanos hasta 2% de NH<sub>3</sub> ~7 N en MeOH/EtOAc] proporcionando éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico como una espuma color castaño (1,50 g, 39%); se recuperó éster metílico del ácido *trans*-4-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (1,20 g, 30%); EM (EP+): m/z 457,1.



**Ejemplo 36:** Ácido (*trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico): Se cargó una solución en THF (11 ml) de éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (1,50 g, 3,28 mmol) con NaOH 10 M (1,64 ml, 16,42 mmol); se añadió una cantidad mínima

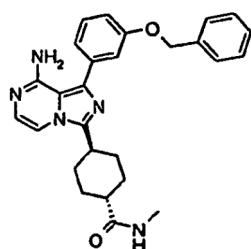
- 5 de metanol se añadió para hacer homogénea la mezcla de reacción. La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sólidos y se acidificó hasta pH 5 con HCl 2 M. El producto resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno a vacío durante la noche a 50 °C proporcionando ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico como un sólido blanquecino (1,10 g, 76%); EM (EP+): m/z 443,1.

10

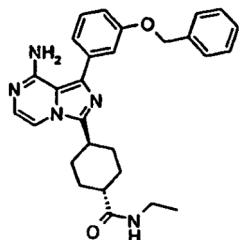


**Procedimiento general para los Ejemplos 37 y 38:** Una solución en DMF (2 ml) de ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,23 mmol) y clorhidrato de metilamina (153 mg, 2,26 mmol) en un tubo herméticamente cerrado se cargó con DIEA (394 µl, 2,26 mmol), HOAt 0,6 M en DMF (377 µl, 0,23 mmol), y luego EDC (65 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sólidos, se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se cargó con sílice, y se concentró hasta sólidos marrón. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g / 70 ml, eluyendo con 2% de NH<sub>3</sub> ~7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta 5% de NH<sub>3</sub> ~7 N en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] proporcionando metilamida del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico como un sólido blanquecino (60 mg, 57%).

- 15 20 **Ejemplo 37:** Metilamida del ácido (*trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico; EM (EP+): m/z 456,3.



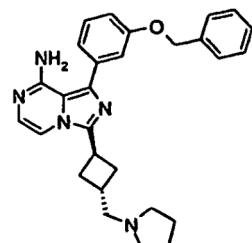
**Ejemplo 38:** Etilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico: EM (EP+): m/z 470,4.



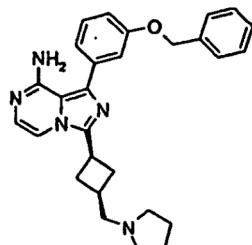
**Procedimientos generales de aminación reductora:**

Se disolvió 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanecarbaldehído (225 mg, 565 mmol) en dícloroetano (DCE) (4,0 ml) seguido por la adición de BH(OAc)<sub>3</sub> unido a resina (562 mg, 1,129 mmol), AcOH (70 µl, 1,186 mmol) y pirrolidina (0,14 ml, 1,694 mmol). Despues de agitar durante 24h a t a se filtró la resina y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el filtrado se reunió y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2-5% de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando los compuestos deseados. La mancha más polar es el isómero cis, que es el isómero mayoritario.

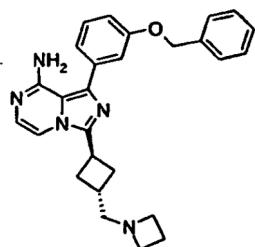
5      **Ejemplo 39:** *trans*-1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron las condiciones de aminación reductora generales; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,75 (s ancho, 4H), 2,35 (s ancho, 2H), 2,66 (m ancho, 9H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,94 (s ancho, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,98-6,99 (m, 3H), 7,20-7,42 (m, 8H); EM (EP+): 454,15 (M+1), 455,15 (M+2), 456,17 (M+3);



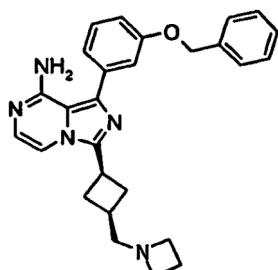
10     **Ejemplo 40:** *cis*-1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron las condiciones de aminación reductora generales; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,88-1,91 (m, 4H), 2,39-2,43 (m, 2H), 2,64-2,82 (m, 9H), 3,73-3,90 (m, 1H), 5,20 (s ancho, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,22 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 7,35-7,57 (m, 8H); EM (EP+): 454,11 (M+1), 455,06 (M+2), 456,20 (M+3);



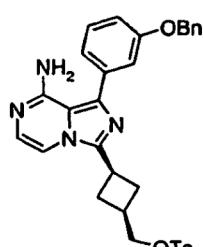
15     **Ejemplo 41:** *trans*-3-(3-Azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron las condiciones de aminación reductora generales; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,07-2,11 (m, 2H), 2,20-44 (m, 2H), 2,51 (m ancho, 1H), 2,63-2,71 (m, 4H), 3,25 (t, 4H, J = 7,04 Hz), 3,71-3,75 (m, 1H), 5,00 (s ancho, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,98-6,99 (m, 3H), 7,20-7,42 (m, 8H).



**Ejemplo 42:** *cis*-3-(3-Azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron las condiciones de aminación reductora generales; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,98-2,02 (m, 2H), 2,18-2,21 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 4H), 3,12 (t, 4H,  $J$  = 7,0 Hz), 3,52-3,57 (m, 1H), 4,98 (s ancho, 4H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,03 (d, 1H,  $J$  = 5,0 Hz), 7,16-7,45 (m, 8H); EM (EP+): 440,08 (M+1), 441,08 (M+2), 442,13 (M+3). De forma alternativa, se puede preparar *cis*-3-(3-azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina como sigue: Se cargó un tubo herméticamente cerrado que contiene una solución de 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico (15 mg, 0,027 mmol) en THF (3 ml) con azetidina (0,04 ml, 0,54 mmol), se selló y se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando un sólido blanco.

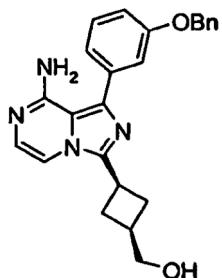


**Ejemplo 43:** Éster 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico: Se cargó una solución de {3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol (23 mg, 0,057 mmol) en cloruro de metileno seco (3 ml) con piridina (0,1 ml) y  $\text{Ts}_2\text{O}$  (21 mg, 0,063 mmol) a -20 °C bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se calentó lentamente hasta ta durante la noche. La reacción se inactivó con agua (1 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con  $\text{EtOAc:MeOH} = 98:2 \rightarrow 96:4$ ), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El isómero trans parcial se eliminó por cromatografía y la relación de isómeros *cis* a *trans* se elevó hasta 8:1; EM (EP, Pos.): m/z 555 [ $\text{MH}^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,27-2,35 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,07 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 2H), 5,01 (s ancho, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,15 (s, 2H), 7,02-7,85 (m, 15H). Análisis calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,41; H, 5,51; N, 9,99. Encontrado: C, 66,43; H, 5,44; N, 10,07.

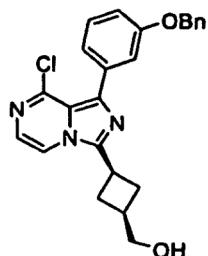


**Ejemplo 44:** {3-[8-Amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol: Un solucion de {3-[1-(3-bencilogifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol (40 mg, 0,095 mmol) en 5 ml de 2N  $\text{NH}_3/\text{PrOH}$  se enfrió hasta -78 °C y se cargó con  $\text{NH}_3$  gas durante 1 min. Este tubo herméticamente cerrado se equipó con una junta tórica de Teflon y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se retiró la tapa. La solución se concentró a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 100% →  $\text{EtOAc:PrOH} = 80:20$ ), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. EM (EP, Pos.): m/z 401 [ $\text{MH}^+$ ]. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,37-2,44 (m, 2H), 2,61-2,74 (m, 3H), 3,65-3,82 (m, 3H), 5,03 (s ancho, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5,14 (s, 2H), 7,01-7,46 (m,

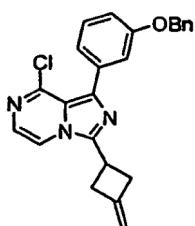
11H).



- a) {3-[1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol: A una solución de 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-(3-metilenciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina (345 mg, 0,86 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió 9-BBN (2,6 ml) 5 1,3 mmol, 0,5 M en THF) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La temperatura se elevó lentamente hasta la noche. Tiempo tras el cual la TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron 2 ml de NaOH 1N ac y 0,4 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30%. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, luego a t a durante 30 min. El sólido blanco resultante se separó por filtración, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El 10 filtrado se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 100%), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite viscoso amarillo, una mezcla de isómeros cis y trans. EM (EP, Pos.): EM (EP, Pos.): m/z 420/422 (3/1) [MH<sup>+</sup>]. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,32 (s ancho, 1H), 2,60-2,85 (m, 5H), 3,88-4,11 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,48-7,69 (m, 9H), 7,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

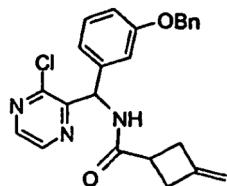


- 15 b) 1-(3-Benciloxifenil)-8-cloro-3-(3-metilenciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina: Se calentó a 55 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche una mezcla de [(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)metil]amida del ácido 3-metilenciclobutanocárcico (190 mg, 0,45 mmol) y POCl<sub>3</sub> (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con NH<sub>3</sub> 2N/PrOH hasta pH > 10, y el sólido se separó por filtración y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos:EtOAc = 80:20 → 60:40), proporcionando el producto del epígrafe como un sólido amarillo; EM (EP, Pos.): m/z 402/404 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H, (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,26-3,44 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 4,94 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,07 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,1 Hz, 1H), 7,30-7,50 (m, 9H), 7,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

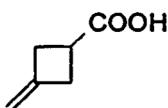


- 25 c) [(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)metil]amida del ácido 3-metilenciclobutanocárcico: A una suspensión de clorhidrato de C-(3-benciloxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)metilamina (724 mg, 2,0 mol) en dicloruro de metileno (10 ml) se añadió <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>N*Et* (1,7 ml, 10,0 mmol), momento en el que se disolvió el sólido. La reacción se cargó con ácido 3-metilenciclobutanocárcico (560 mg, 5,0 mmol), EDC (1,15 g, 6,0 mmol) y HOBr (270 mg, 2,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t a durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con hexanos:EtOAc = 80:20 → 60:40), proporcionando el producto del epígrafe como un aceite viscoso amarillo claro; EM (EP, Pos.): m/z 420/422 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,85-3,09 (m, 5H), 4,78 (m, 2H), 5,03 (s, 10

2H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,08 (d ancho, 1H, NH), 7,21-7,41 (m, 6H), 8,33 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H).



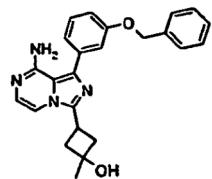
- 5 d) Ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico: A una solución de 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (10,0 g, 107,4 mmol) en etanol (100 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido potásico (28,0 g, 430 mmol, 85% de pureza); La mezcla resultante se llevó a reflugo durante 8 h. Se eliminó el etanol a presión reducida, luego la solución se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl conc. hasta pH = 1. La mezcla se extrajo con éter dietílico (4 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La concentración a vacío proporcionó el producto deseado como un aceite incoloro; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,91-3,18 (m, 4H), 3,14-3,22 (m, 1H), 4,83 (m, 2H); RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 32,95, 35,30, 107,14, 143,77, 181,02 ppm.
- 10



#### Procedimientos para la Reacción general de Grignard:

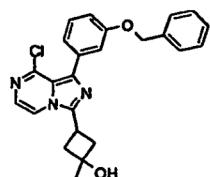
- 15 Se disolvió 3-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-chloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona (100 mg, 248 mol) en THF seco (1,0 ml) bajo atmósfera inerte y se enfrió hasta - 78 °C. Se añadió lentamente a la solución enfriada una solución de MeMgBr (40 µl, 322 mol) en tolueno:THF (75:25). Después de 24h de reacción a ta, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se reunieron, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 10 g / 70 ml, eluyendo con 2-5% ((NH<sub>3</sub> 7N) en MeOH): CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], proporcionando 3-[1-(3-Bencloxi-fenil)-8-chloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol como un sólido marrón.
- 20

**Ejemplo 45:** 3-[8-Amino-1-(3-bencloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-Bencloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, cristales marrón claro, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 3H), 2,49-2,64 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,96-7,38 (m, 11H); EM (EP+): 401,34 (M+1), 402,41 (M+2), 403,43 (M+3).



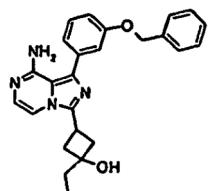
25

- a) Se preparó 3-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-chloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol de acuerdo con los procedimientos para la reacción general de Grignard: EM (EP+): 420,35 (M+1), 422,35 (M+3), 423,47 (M+4).

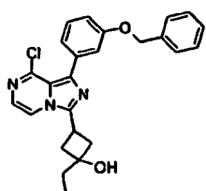


- 30 **Ejemplo 46:** 3-[8-Amino-1-(3-bencloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-etil-ciclobutanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-bencloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, goma amarillo claro (7,9 mg, 22%) cristales marrón claro, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,66 (q, 2H, J = 7,4 Hz), 2,41-

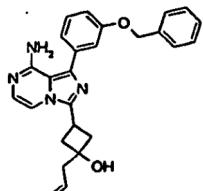
2,46 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,05 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz), 7,26-7,38 (m, 8H); EM (EP+): 415,27 (M+1), 416,34 (M+2), 417,40 (M+3).



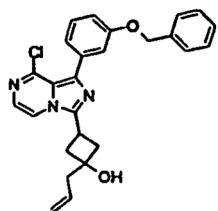
- 5 a) Se preparó 3-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-chloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-ethyl-ciclobutanol de acuerdo con los procedimientos para la reacción general de Grignard: Goma amarillo claro (38 mg, 36%), RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,95 (t, 3H,  $J = 7,36$  Hz), 1,68 (q, 2H,  $J = 7,36$  Hz), 2,54-2,69 (m, 4H), 3,31-3,39 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,19-7,40 (m, 9H), 7,50 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz); EM (EP+): 434,08 (M+1), 436,09 (M+3), 437,05 (M+4).



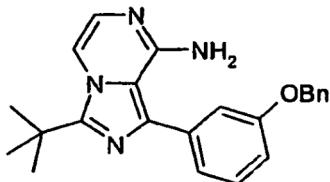
- 10 Ejemplo 47: 1-Alil-3-[8-amino-1-(3-bencloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-bencloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, espuma amarillo claro (8,2 mg, 34%), RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,41 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,47-2,52 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 2H), 3,29-3,33 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,13-5,18 (m, 2H), 5,86-5,92 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,05 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz), 7,26-7,38 (m, 8H); EM (EP+): 427,28 (M+1), 428,34 (M+2), 429,38 (M+3).



- 15 a) Se preparó 1-alil-3-[1-(3-bencloxi-fenil)-8-chloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol de acuerdo con los procedimientos para la reacción general de Grignard: Goma amarillo claro (25 mg, 23%), RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,40 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,49-2,68 (m, 4H), 3,29-3,33 (m, 1H), 5,06 (s ancho, 4H), 5,84 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,19-7,40 (m, 9H), 7,50 (d, 1H,  $J = 5,0$  Hz); EM (EP+): 446,08 (M+1), 448,07 (M+3), 449,05 (M+4).



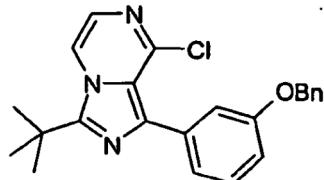
- 20 Ejemplo 48: 1-(3-Benciloxifenil)-3-terc-butylimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se condensa  $\text{NH}_3$  gas en una solución enfriada (hielo seco / acetona) de 1-(3-benciloxifenil)-3-terc-butil-8-chloroimidazo[1,5-a]pirazina (61,8 mg, 0,158 mmol) en iPrOH (2 ml) en un tubo de presión hasta que se duplica el volumen, a continuación se cierra herméticamente el tubo y se calienta hasta 110 °C (temperatura del baño) durante la noche. El cierre tiene fugas durante este tiempo, la CL indica  $\approx 50\%$  de conversión; por tanto, se condensa amoníaco se calienta el tubo como se describe más adelante.
- 25 El material bruto se purifica por TLC preparativa (capa de gel de sílice de 1000  $\mu\text{m}$ , placa de 20 x 20 cm), eluyendo una vez con MeOH al 1% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y luego tres veces con hexanos:EtOAc 3:1. Se obtiene el compuesto del epígrafe como sólido amarillo pálido, >95% de pureza por HPLC; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,57 (s, 9H), 5,06 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H). EM (EP+): m/z 373,1 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



a) 1-(3-Benciloxifenil)-3-terc-butil-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazina: Se calienta hasta 55 °C durante 6 días una mezcla de POCl<sub>3</sub> (3 ml, 5 g, 33 mmol) y *N*-(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil -2,2-dimetilpropionamida (109 mg, 0,266 mmol). Se evapora POCl<sub>3</sub>, se añade una solución fría de NH<sub>3</sub> en iPrOH (2 M, 5 ml), se filtra la suspensión y se lava el sólido con iPrOH. El material bruto contenido en el filtrado reunido y las aguas de lavado se adsorbe en Hidromatrix y se somete a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 10 g / 70 ml, eluyendo con hexanos: EtOAc 10:1 (1-22) → 5:1 (23-40)], proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite amarillo que solidifica lentamente; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,59 (s, 9H), 5,13 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,42 (m, 7H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H). EM (EP+): m/z 392,1/394,0 (12/4) [MH<sup>+</sup>].

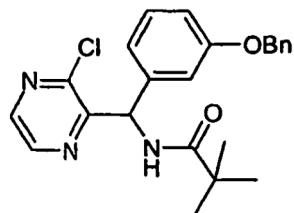
- 5 b) *N*-(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil-2,2-dimetilpropionamida: A una solución de la C-(3-benciloxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina bruta (444 mg, max. 1,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), enfriada por hielo/agua, se añaden NEt<sub>3</sub> (210 µl, 152 mg, 1,51 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), y cloruro de pivaloilo (185 µl, 181 mg, 1,50 mmol), seguidamente se retira el baño de enfriamiento, y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añaden más cloruro de pivaloilo (90 µl, 88 mg, 0,73 mmol) y NEt<sub>3</sub> (100 µl, 73 mg, 0,72 mmol) y además, después de otras 2,5 h, la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge en EtOAc (35 ml), se lavó con HCl diluido, agua, NaHCO<sub>3</sub> sol., y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El material bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g / 150 ml, eluyendo con hexanos:EtOAc 10:1 (1-17) → 3:1 (18-41) → 2:1 (42-56)], proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite naranja; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (s, 9H), 5,03 (s, 2H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 6H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H). EM (EP+): m/z 410,1/412,1 (100/36) [MH<sup>+</sup>], 309,1/311,1 (32/12) [MH<sup>+</sup>-tBuCONH<sub>2</sub>].

10

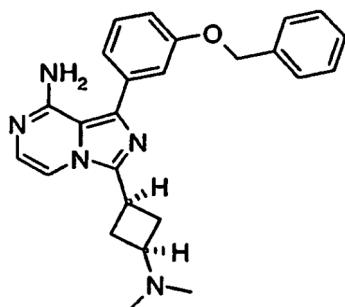


- 15 10 b) *N*-(3-Benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil-2,2-dimetilpropionamida: A una solución de la C-(3-benciloxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina bruta (444 mg, max. 1,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), enfriada por hielo/agua, se añaden NEt<sub>3</sub> (210 µl, 152 mg, 1,51 mmol), DMAP (8 mg, 0,07 mmol), y cloruro de pivaloilo (185 µl, 181 mg, 1,50 mmol), seguidamente se retira el baño de enfriamiento, y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se añaden más cloruro de pivaloilo (90 µl, 88 mg, 0,73 mmol) y NEt<sub>3</sub> (100 µl, 73 mg, 0,72 mmol) y además, después de otras 2,5 h, la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge en EtOAc (35 ml), se lavó con HCl diluido, agua, NaHCO<sub>3</sub> sol., y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El material bruto se somete a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g / 150 ml, eluyendo con hexanos:EtOAc 10:1 (1-17) → 3:1 (18-41) → 2:1 (42-56)], proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite naranja; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,21 (s, 9H), 5,03 (s, 2H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 6H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H). EM (EP+): m/z 410,1/412,1 (100/36) [MH<sup>+</sup>], 309,1/311,1 (32/12) [MH<sup>+</sup>-tBuCONH<sub>2</sub>].

20



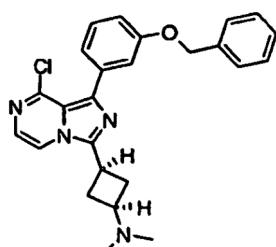
- 25 Ejemplo 49: *cis*-1-[3-(Benciloxi)fenil]-3-[3-(dimetilamino)ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina: Se enfrió hasta -78 °C una solución en isopropanol amarillo claro (5,0 ml) de *cis*-[3-(8-cloro-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-dimetilamina (0,21 mmol, 90 mg) en un tubo herméticamente cerrado de 15 ml . Se burbujeó amoniaco en la solución durante 90 s; se tapó el tubo y se calentó hasta 114 °C durante 10 h. El tubo herméticamente cerrado se enfrió hasta ta y luego a -78 °C antes de destapar. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Buchner para separar la sal NH<sub>4</sub>Cl y el sólido que quedó se lavó con EtOAc (15 ml x 2) y MeOH (15 ml x 2). Los filtrados reunidos se concentraron proporcionando el compuesto grisento, amarillo claro (90 mg), que se purificó por PHLC dirigida a masas (gradiente: 5% a 60% de CH<sub>3</sub>CN en agua a pH 9 en 6 min). El compuesto del epígrafe se obtuvo como sólido blanquecino con >95% de pureza; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 24 Hz, 2H), 3,41 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 2,80 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 2H). EM (EP+): m/z 414 (100) [MH<sup>+</sup>].



- a) *cis*-[3-(8-Chloro-1-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-ciclobutil]-dimetil-amina: Se cargó con dimetilamina (0,37 mmol, 0,19 ml) una solución en DCE de 3-{1-[3-(bencíloxi)fenil]-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il}ciclobutanona y luego se añadió una cantidad catalítica de AcOH (7  $\mu$ l). La mezcla se agitó a ta durante 30 min antes de añadir triacetoxiborohidruro unido a resina (0,5 mmol, 240 mg). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h antes de filtrar la solución a través de un embudo Buchner para separar la resina. El filtrado se concentró y el aceite obtenido se disolvió en DCM (15 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 X 15 ml) y salmuera (2 X 15 ml). El disolvente se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite amarillo grasiendo; EM (EP<sup>+</sup>): m/z 433 (100) [MH<sup>+</sup>].

5

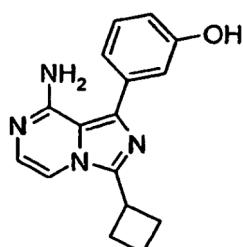
10



15

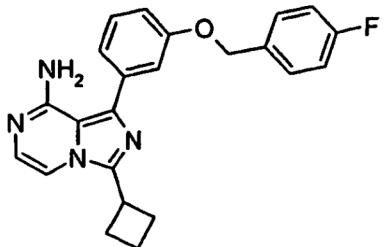
- Ejemplo 50:** 3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol: Una solución de 1-(3-Bencíloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (1,82g, 4,92 mmol) en HCl 4M en dioxano (20 ml) se calentó hasta 75 °C en un tubo herméticamente cerrado durante 1,5 h. Se dejó enfriar la reacción hasta ta, se separó el dioxano por decantación y la goma marrón residual se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se cargó con NH<sub>3</sub> 7N en MeOH hasta basicidad. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se trituró con EtOAc y CHCl<sub>3</sub>, y se separaron las sales de NH<sub>4</sub>Cl por filtración. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre sílice ultrarrápida (8% MeOH en CHCl<sub>3</sub>) dando lugar a un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,84-1,99 (m, 1H), 2,00-2,16 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 4H), 3,86-4,00 (m, 1H), 6,08 (s ancho, 2H), 6,81 (dd, 1H, J = 8,4 Hz, 8,0 Hz), 6,95-7,06 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, J = 8,4 Hz); 7,41 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 9,63 (s ancho, 1H); EM (EP<sup>+</sup>): m/z 281,39 [MH<sup>+</sup>].

20

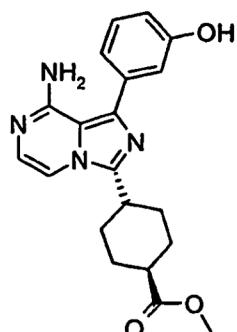


25

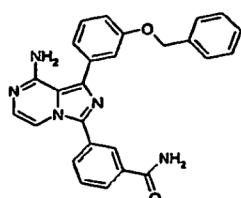
- Ejemplo 51:** 3-Ciclobutil-1-[3-(4-fluoro-bencíloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se cargó una solución en DMF anhídrico (2 ml) de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (50 mg, 0,179 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg, 0,197 mmol) con 1-bromometil-4-fluoro-benceno (7) (24  $\mu$ l, 0,197mmol) y se agitó 12 h a 40 °C. La mezcla de reacción se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O y se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con CHCl<sub>3</sub> (3X) y las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (1X), salmuera (IX), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó por MDP dando lugar a un sólido color castaño/céreo; RMN de <sup>1</sup>H (EDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  1,99-2,08 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 2,44-2,55 (m, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 1H), 5,06 (s ancho, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,98-7,15 (m, 5H); 7,20-7,34 (m, 3H), 7,35-7,47 (m, 3H); EM (EP<sup>+</sup>): m/z 389,14.



**Ejemplo 52:** Éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclohexanocarboxílico: Se calentó hasta 75 °C en un baño de aceite durante aproximadamente 2 horas una solución de éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (50 mg, 0,110 mmol) en HCl 4M en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se dejó que enfriara hasta ta, se separó el dioxano por decantación y la mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>3</sub> 7N en solución de MeOH (~2 ml). Esta mezcla bruta se concentró a vacío dando lugar a 79 mg de un sólido blanquecino (que contenía sales de NH<sub>4</sub>Cl). El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (10% de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH en CHCl<sub>3</sub>) dando lugar a un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,51-1,78(m, 4H), 1,95-2,08 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 3,07-3,20 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 6,06 (s ancho, 2H), 6,76-6,89 (m, 1H), 6,95-7,05 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 9,62 (s ancho, 1H); EM (EP+): m/z 367,26 [MH<sup>+</sup>].

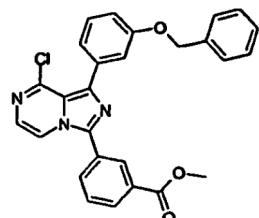


**Ejemplo 53:** 3-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida: Se condensó NH<sub>3</sub> gas en una solución enfriada (-78 °C) de éster metílico del ácido 3-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico (102 mg, 0,216 mmol) en NH<sub>3</sub>/i-PrOH (2M, 3 ml) en un tubo de presión hasta que se duplicó el volumen. El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 110 °C durante 2 d. Después de eliminar a vacío el exceso de NH<sub>3</sub>/i-PrOH, el material bruto se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adsorbió sobre Hidromatrix y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g / 25 ml, eluyendo con MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1% → 5%], proporcionando el compuesto del epígrafe, como un sólido blanquecino; RMN de <sup>1</sup>H (d-DMSO, 400 MHz) δ 5,18 (s, 2H), 6,30 (s ancho, -NH<sub>2</sub>), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,25-7,58 (m, 9H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); EM (EP+): m/z 436,0 (100) [MH<sup>+</sup>].



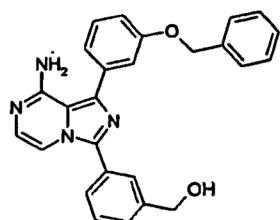
a) Éster metílico del ácido 3-[1-(3-benciloxifenil)-8-chloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico: A una solución de éster metílico del ácido *N*-(3-benciloxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil-isoftalámico (610 mg, 1,25 mmol) en THF (5 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadió KOtBu (1,6 ml, 1M, 1,6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Tras la adición, el color de la solución viró de amarillo a marrón. Se evaporó el THF a presión reducida, se añadió POCl<sub>3</sub> (10 ml, 17 g, 109 mmol), y la mezcla de reacción se agitó vorticialmente a 55 °C durante 2 días. Se eliminó a vacío el POCl<sub>3</sub>, se añadió una solución fría de NH<sub>3</sub>/i-PrOH (2M, 10 ml) y se evaporó el exceso de disolvente. El residuo se recogió en EtOAc (4×30 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2×20 ml) y salmuera (1×20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adsorbió sobre Hidromatrix y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g / 150 ml, eluyendo con EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1% →

5%, dando 264 mg (45%, 0,562 mmol) del compuesto del epígrafe, como un sólido amarillo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,97 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,08 (ddd,  $J= 8,0, 2,4, 1,2$  Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 7H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,67 (t,  $J= 7,2$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J= 4,8$  Hz, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H); EM (EP+): m/z 469,8/471,9 (100/39) [ $\text{MH}^+$ ].

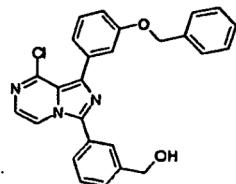


5

**Ejemplo 54:** {3-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenil}-metanol: Se condensó  $\text{NH}_3$  gas en una solución enfriada (-78 °C) de {3-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenil}-metanol (366 mg, 0,829 mmol) en  $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$  (2M, 5 ml) en un tubo de presión hasta que se duplicó el volumen. Se cerró el tubo herméticamente y se calentó hasta 110 °C durante 19 h. Después de eliminar el exceso de  $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$  a vacío, se suspendió el residuo entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3x30 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhídrico y se filtró. El material bruto se purificó por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con  $\text{MeOH}$  al 5%: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml), se concentró a vacío, dando 311,5 mg (89%, 0,737 mmol) del compuesto del epígrafe, como un sólido amarillo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,80 (s, 2H), 5,09 (s, -NH<sub>2</sub>), 5,16 (s, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,11 (d,  $J= 4,8$  Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,37-7,48 (m, 5H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,54 (t,  $J= 7,8$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J= 4,8$  Hz, 1H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,86 (s, 1H); EM (EP+): m/z 423,0 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

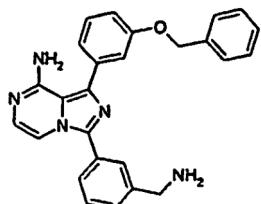


a) {3-[1-(3-Benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenil}-metanol: A una solución de éster metílico del ácido 3-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzoico (552 mg, 1,17 mmol) en THF (25 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadió  $\text{LiAlH}_4$  1M (880  $\mu\text{l}$ , 797 mg, 0,880 mmol), bajo  $\text{N}_2$ , y la solución de reacción se agitó vorticialmente durante 2 horas. Tras la adición, la mezcla de reacción viró de amarillo a verde oscuro. La reacción se inactivó con solución acuosa de tartrato sódico potásico (25 ml), se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3x20 ml), se lavó con salmuera (1x40 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. El material bruto se purificó por filtración a través de un lecho corto de gel de sílice [eluyendo con  $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 (400 ml)] y se concentró, proporcionando 366,3 mg (71%, 0,829 mmol) del compuesto del epígrafe, como un sólido amarillo, RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,82 (d,  $J= 6,0$  Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 7H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); EM (EP+): m/z 441,9/443,9 (100/38) [ $\text{MH}^+$ ].

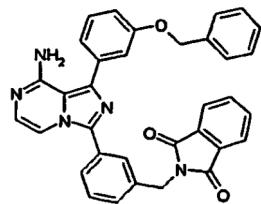


**Ejemplo 55:** 3-(3-Aminometilfenil)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: A una solución de 2-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-bencil}-isoindol-1,3-diona (328 mg, 0,594 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml), se añadió  $\text{N}_2\text{H}_4$  (56  $\mu\text{l}$ , 57 mg, 1,78 mmol) y la reacción se agitó vorticialmente a ta durante 17 h, bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron más  $\text{N}_2\text{H}_4$  (40  $\mu\text{l}$ , 41 mg, 1,27 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se continuó la agitación vortical durante 3 días. La suspensión se filtró, el sólido se lavó concienzudamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y el filtrado se concentró a vacío. El material bruto (273 mg) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g / 25 ml, eluyendo con  $\text{MeOH}$  ( $\text{NH}_3$  7N): $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  5% → 10%], proporcionando 107,4 mg (43%, 0,255 mmol) del compuesto del epígrafe, como un sólido amarillo, que contenía 0,18 equivalentes de DMF. También se recogieron las fracciones mezcla, dando otros 67,4 mg (máx. 16%, 0,159 mmol) del compuesto del epígrafe, como un sólido

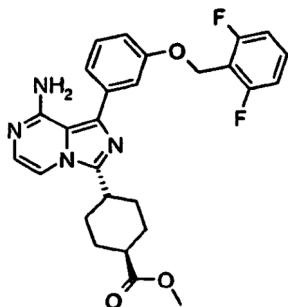
amarillo, que contenía 0,8 eq. de DMF; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,88 (s ancho, -NH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 2H), 5,15 (s, 4H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,10 (d,  $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,29-7,47 (m, 9H), 7,51 (t,  $J$ = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$ = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H); EM (EP+): m/z 422,0 (14) [MH<sup>+</sup>].



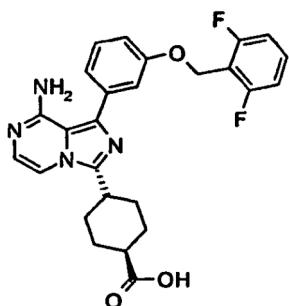
- 5   **Ejemplo 56:** 2-{3-[8-Amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-bencil}-isoindol-1,3-diona: A una solución/suspensión de {3-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenil}-metanol (312 mg, 0,737 mmol), isoindol-1,3-diona (130 mg, 0,885 mmol), y PS- $\text{PPh}_3$  (cargando 2,12 mmol/g; 696 mg, 1,47 mmol) en THF anhidro (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se añadió DIAD (218  $\mu\text{l}$ , 224 mg, 1,11 mmol) gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La resina se separó por filtración en una frita de vidrio (porosidad M) y se lavó con grandes cantidades de THF y luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró, se adsorbió sobre Hidromatrix, y el material bruto (0,6843 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 20 g / 70 ml, eluyendo con MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  0,5% → 3%], proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. La muestra contiene ≈ 0,3 equivalentes de DIAD reducido por RMN de  $^1\text{H}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,94 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,07 (ddd,  $J$ = 8,4, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (d,  $J$ = 5,2 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,50 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,62 (d,  $J$ = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J$ = 5,6, 2,8 Hz, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,86 (dd,  $J$ = 5,2, 3,2 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H); EM (EP+): m/z 552,3 (100) [MH<sup>+</sup>].



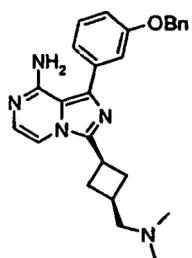
- 20   **Ejemplo 57:** Éster metílico del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocárcoxílico: Se aplicaron los procedimientos para 3-ciclobutil-1-[3-(4-fluoro-benciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina; EM (EP+): m/z 493,16 [MH<sup>+</sup>].



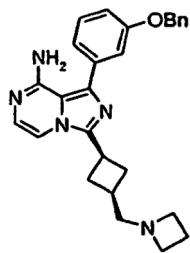
- 25   **Ejemplo 58:** Ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocárcoxílico: Se aplicaron los procedimientos de saponificación aplicados a la síntesis de ácido *trans*-4-{8-amino-1-(3-benciloxy-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocárcoxílico a éster metílico del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocárcoxílico proporcionando el compuesto del epígrafe; EM (EP+): m/z 479,10 [MH<sup>+</sup>].



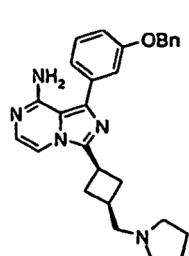
**Ejemplo 59:** *cis*-3-(3-Dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se cargó con solución de dimetilamina (1,8 ml, 3,6 mmol, 2,0 M en THF) un tubo herméticamente cerrado que contenía una solución de éster 3-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutilmítico del ácido *cis*-tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,18 mmol) en THF (3 ml), se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se recristalizó proporcionando un sólido blanco; CL-EM (EP, Pos.): m/z 428 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,23 (s, 6H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61-2,69 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 4,98 (s ancho, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,15 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,31-7,46 (m, 6H).



**Ejemplo 60:** *cis*-3-(3-Azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se aplicaron procedimientos para 3-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sustituyendo dimetilamina por azetidina, CL-EM (EP, Pos.): m/z 440 [MH<sup>+</sup>].

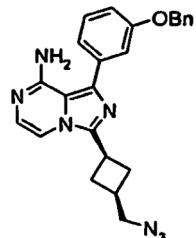


**Ejemplo 61:** *cis*-3-(3-Pirrolidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron los procedimientos para 3-(3-dimetilaminometil-ciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sustituyendo dimetilamina por pirrolidina, CL-EM (EP, Pos.): m/z 454 [MH<sup>+</sup>].

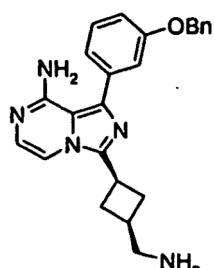


**Ejemplo 62:** *cis*-3-(3-Azidometil-ciclobutil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se cargó con azida de sodio (35 mg, 0,54 mmol) una solución de éster 3-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-

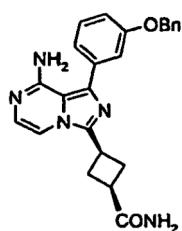
5 ii]ciclobutilmetílico del ácido *cis*-tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,18 mmol) en DMF (2 ml), la mezcla resultante se agitó a la durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 100% de acetato de etilo), proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; CL-EM (EP, Pos.): m/z 426 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,36-2,44 (m, 2H), 2,63-2,79 (m, 3H), 3,37 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,69 (m, 1H), 5,14 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>- y -NH<sub>2</sub>), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 8H).



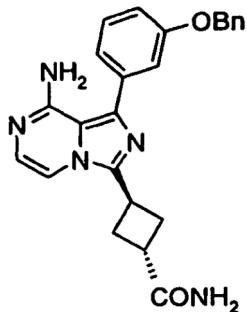
10 **Ejemplo 63:** *cis*-3-(3-Aminometil-ciclobutil)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se disolvió *cis*-3-(3-azidometil-ciclobutil)-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (35 mg, 0,082 mmol) en etanol (5 ml) tras calentar, la mezcla se enfrió hasta t a y se cargó con catalizador de Lindlar (30 mg). La mezcla se sometió a hidrogenación a t a durante la noche. La CL-EM mostró que la reacción se había completado y estaba limpia. Se separó el catalizador por filtración a través de una almohadilla de Celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó purificación dirigida a masas dando un sólido blanco; CL-EM (EP, Pos.): m/z 400 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2,17-2,24 (m, 2H), 2,56-2,67 (m, 3H), 2,79 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,84 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,47 (m, 10H).



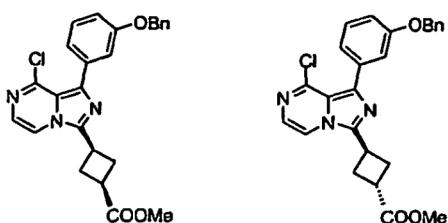
20 **Ejemplo 64:** Amida del ácido *cis*-3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin- 3-il]-ciclobutano-carboxílico: Un solucion de éster metílico del ácido *cis*-3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin -3-il]-ciclobutano-carboxílico (115 mg, 0,26 mmol) en 4 ml de <sup>1</sup>PROH se enfrió hasta -78 °C y se cargó con NH<sub>3</sub> gas durante 2 min. Este tubo herméticamente cerrado se equipó con una junta tórica de Teflón, se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se retiró el tapón. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por purificación dirigida a masas proporcionando un sólido blanquecino; CL-EM (EP, Pos.): m/z 414 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2,65-2,73 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,10-7,48 (m, 10H).



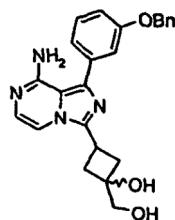
30 **Ejemplo 65:** Amida del ácido *trans*-3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutano-carboxílico: El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito antes para la amida del ácido *cis*-3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin- 3-il]-ciclobutano-carboxílico, CL-EM (EP, Pos.): m/z 414 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 2,70-2,78 (m, 4H), 3,28 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,10-7,48 (m, 10H).



a) Éster metílico del ácido *cis* y *trans*-3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutano-carboxílico:  
Una solución de (COCl)<sub>2</sub> (3,17 g, 2,2 ml, 25,0 mmol) en cloruro de metileno seco (20 ml) se cargó con una solución de DMSO (3,90 g, 50,0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, seguido por la adición de {3-[1-(3-benciloxifénil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}metanol en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se inactivó con Et<sub>3</sub>N (17,5 ml, 125 mmol) y se calentó lentamente hasta ta. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), luego se lavó con agua (30 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La TLC mostró que se había completado la reacción y producido los aldehídos deseados (el isómero *trans* es menos polar que el *cis*). La evaporación proporcionó el producto bruto como un aceite amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente. La solución del aldehído anterior en metanol anhidro (50 ml) se cargó con NIS (6,75 g, 30 mmol) y carbonato potásico (4,14 g, 30 mmol), la mezcla resultante se agitó en la oscuridad a ta durante la noche. La TLC mostró que casi se había completado la reacción. La reacción se inactivó con 20 ml de agua y se diluyó con acetato de etilo (150 ml), luego se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 30 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con Hexanos:EtOAc = 70:30 → 60:40 → 50:50) mediante la cual se separaron los isómeros. Éster metílico del ácido *cis*-3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutano-carboxílico: aceite amarillo; CL-EM (EP, Pos.): m/z 448/450 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,73-2,80 (m, 2H), 2,89-2,97 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,26-7,47 (m, 9H), 7,58 (d, J=5,0 Hz, 1H). Éster metílico del ácido *trans*-3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutano-carboxílico: aceite amarillo; CL-EM (EP, Pos.): m/z 448/450 (3/1) [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,76-2,83 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,26-7,47 (m, 9H), 7,50 (d, J=4,9 Hz, 1H).

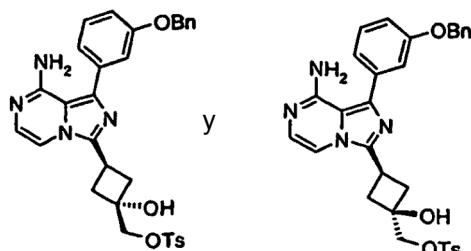


Ejemplo 66: 3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroximetil-ciclobutanol: A una solución de 1-(3-benciloxifénil)-8-cloro-3-(3-metilenciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina (1,0 g, 2,5 mmol) en THF (21 ml) y agua (7 ml) se añadieron NMO (1,0 ml, 5,0 mmol, solución acuosa al 50%) y K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O (46 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1,60 g, 12,5 mmol). Se añadió agua (15 ml) para disolver las sales y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo, una mezcla de dos isómeros en una relación aproximada de 3:2 por RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz). CL-EM (EP, Pos.): m/z 436/438 (3/1) la solución del diol anterior (260 mg, 0,6 mmol) en 5 ml de <sup>1</sup>PrOH se enfrió hasta -78 °C y se cargó con NH<sub>3</sub> gas durante 1 min. Este tubo herméticamente cerrado se equipó con una junta tórica de Teflón, se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se retiró el tapón. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (30 ml) y se separó la sal por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100% de acetato de etilo → EtOAc:MeOH = 95:5 hasta 90:10), compuesto del epígrafe como un sólido pálido, una mezcla de dos isómeros en una relación aproximada de 3:2; CL-EM (EP, Pos.): m/z 417 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,54-2,80 (m, 4H), 2,80, 3,85 (2xm, 1H, 2:3 ratio), 3,67, 3,71 (2xS, 2H, 3:2 ratio), 5,06 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,03-7,45 (m, 11H).

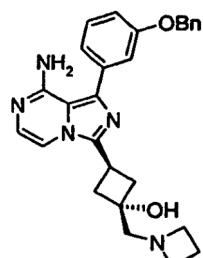


**Ejemplo 67 y 68:** Éster 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido *cis*- y *trans*-tolueno-4-sulfónico: Un solución de 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroximetilciclobutanol (500 mg, 1,2 mmol) en cloruro de metileno seco (10 ml) y piridina (3 ml) se cargó con una solución de

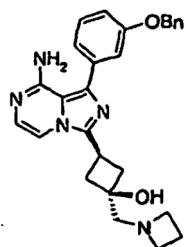
- 5  $\text{Ts}_2\text{O}$  (470 mg, 1,44 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó lentamente hasta la noche. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con agua (2 ml), se diluyó con cloruro de metileno (40 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhídrico. El filtrado se concentró a presión reducida, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con Hexanos:EtOAc = 50:50 → 30:70 → 100% de acetato de etilo, luego MeOH al 5%/EtOAc) proporcionó cada isómero puro. Éster 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido *cis*-tolueno-4-sulfónico: isómero menos polar, sólido amarillo claro, CL-EM (EP, Pos.): m/z 571 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 2,46 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 5,06 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,03-7,11 (m, 3H), -7,21-7,23 (m, 2H), 7,33-7,45 (m, 8H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H). Éster 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido *trans*-tolueno-4-sulfónico: sólido amarillo claro, CL-EM (EP, Pos.): m/z 571 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H ( $\text{EDCl}_3$ , 400 MHz) δ 2,37 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 5,08 (s ancho, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,33-7,47 (m, 7H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H).



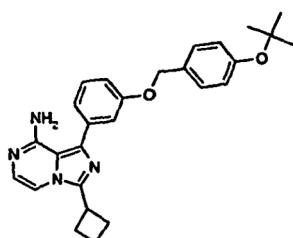
- 20 **Ejemplo 69:** *trans*-3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-azetidin-1-ilmetil-ciclobutanol: Un tubo herméticamente cerrado que contenía una solución éster 3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido *trans*-tolueno-4-sulfónico (100 mg, 0,18 mmol) en THF (5 ml) se cargó con azetidina (0,24 ml, 3,6 mmol), se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por purificación dirigida a masas proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; CL-EM (EP, Pos.): m/z 456 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 2,05-2,12 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 6H), 3,30 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (s ancho, 1H, -OH), 5,15 (s, 4H, -OCH<sub>2</sub>- y -NH<sub>2</sub>), 7,03-7,09 (m, 3H), 7,25-7,46 (m, 8H).



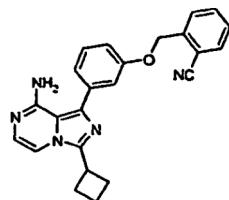
- 30 **Ejemplo 70:** *cis*-3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-azetidin-1-ilmetil-ciclobutanol: El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito antes para *trans*-3-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-azetidin-1-ilmetil-ciclobutanol, sólido blanco; CL-EM (EP, Pos.): m/z 456 [MH<sup>+</sup>]; RMN de <sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) δ 2,05-2,17 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,39 (t, J = 7,0 Hz, 4H), 4,29 (s ancho, 1H, -OH), 5,10 (s ancho, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,13 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,33-7,46 (m, 6H).



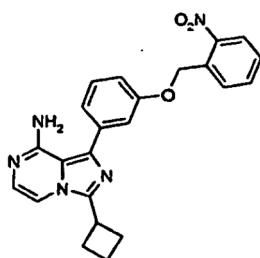
**Ejemplo 71:** 1-[3-(4-tert-Butoxi-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Un solucion de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (200 mg, 0,71 mmol) en DMF (3,5 ml) se cargó con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (348 mg, 1,07 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de 1-bromometil-4-terc-butoxi-benceno (162 mg, 0,71 mmol) en 0,5 ml de DMF. Después de 15h, se completó la reacción por análisis de CL/EM. El producto era un sólido naranja/marrón. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g, eluyendo con acetato de etilo al 10%]. El producto se recristalizó entonces con acetato de etilo y hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,36 (s, 9H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,49 (s ancho, 2H), 7,01-7,04 (m, 3H), 7,05 (dd,  $J= 4,00$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 5,02$  Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,29 (q,  $J= 40$  Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,41 (t,  $J=16$  Hz, 1H); EM (EP+): m/z 443,04 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



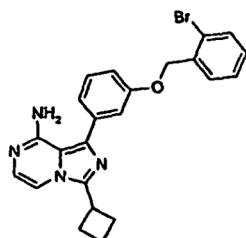
**Ejemplo 72:** 2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo: Una solucion de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (500 mg, 1,78 mmol) en DMF (8,9 ml) se cargó con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (871 mg, 2,68 mmol) y se agitó durante 30 min a ta. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de bromuro de 2-cianobencilo (500 mg, 1,78 mmol) en DMF. Después de 24h a ta la mezcla de reacción se concentró a vacío y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 10 g, eluyendo con EtOAc al 50%: hexanos hasta EtOAc al 100%]. El producto se recristalizó entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido rojo claro; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,02-2,06 (m, 1H), 2,11-2,33 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,05 (dd,  $J= 2,4$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J= 5,2$  Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,33 (q,  $J= 3,6$ , 1H), 7,40-7,64 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,70-7,72 (m, 2H); EM (EP+): m/z 395,99 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



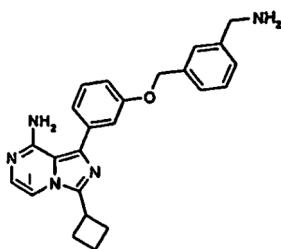
**Ejemplo 73:** 3-Ciclobutil-1-[3-(2-nitro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Un solucion de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (2,00 g, 7,13 mmol) en DMF (36,7 ml) se cargó con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,48 g, 10,7 mmol) y se agitó a ta durante 30 min. Se añadió entonces a la mezcla de reacción una solución en DMF de bromuro de 2-nitrobencilo (1,54 g, 7,13 mmol). Se dejó progresar la reacción a ta bajo nitrógeno durante 3,5 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. El producto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (1-3% de  $\text{NH}_3$  en MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). El producto final se concentró hasta un sólido amarillo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,00-2,08 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,11 (d,  $J= 5,6$  Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,42 (t,  $J= 16,4$  Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,92 (dd,  $J= 8,0$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J= 9,5$  Hz, 1H); EM (EP+): m/z 416,01 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



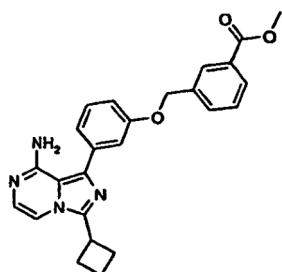
**Ejemplo 74:** 1-[3-(2-Bromo-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Un solución de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (100 mg, 0,36 mmol) en DMF (1,8 ml) se cargó con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (174 mg, 0,54 mmol) y se agitó a t a durante 30 min. Se añadió una solución de bromuro de 2-bromobencilo (89,2 mg, 0,36 mmol) en DMF a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a t a bajo nitrógeno. El producto bruto se dejó bajo alto vacío para eliminar el DMF durante 2h. El producto se purificó entonces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3% de  $\text{NH}_3$  en MeOH): $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón/rojo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,02-2,08 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,00 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,11 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,42 (t,  $J = 16$  Hz, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H); EM (EP+): m/z 450,81 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



**Ejemplo 75:** 1-[3-(3-Aminometil-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se disolvió 2-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-bencil]-isoindol-1,3-diona (100 mg, 0,19 mmol) en EtOH (0,76 ml) y se cargó con hidrazina (60 mg, 1,89 mmol) y se agitó durante la noche a t a. El precipitado blanco se filtró y se lavó EtOH. El filtrado se concentró a vacío, gel de sílice se añadió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se concentró hasta sólido. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 2 g, eluyendo con aproximadamente 2% de  $\text{NH}_3$  7N MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ] y se aisló el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,84-1,92 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,34-2,40 (m, 2H), 2,44-2,46 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,84-3,92 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,96 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 3H); EM (EP+): m/z 400,17 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

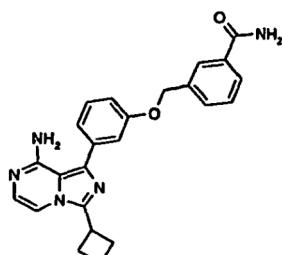


**Ejemplo 76:** Éster metílico del ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico. Una solución de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (2,87 g, 10,2 mmol) en DMF se cargó con  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,98 g, 15,3 mmol) y se agitó a t a durante 30 min. Se añadió a la mezcla de reacción una solución en DMF de (3-bromometil)benzoato de metilo (2,33 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a t a bajo nitrógeno. El producto bruto se colocó bajo alto vacío para eliminar el DMF residual. El producto se purificó entonces usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (1% de  $\text{NH}_3$  en MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). El producto se recristalizó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,00-2,07 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,65 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H); EM (EP+): m/z 429,18 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

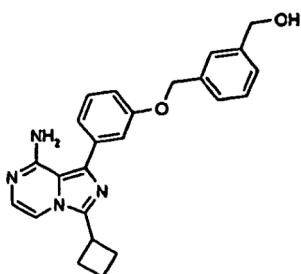


**Ejemplo 77:** 3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzamida: Se disolvió éster metílico del ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico (150 mg, 0,35 mmol) en un tubo herméticamente cerrado con 2,0 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH y se calentó hasta 60 °C durante la noche. El análisis

- 5 CL/EM indicó que la reacción no se había completado, por tanto, se burbujeó NH<sub>3</sub> gas en la solución y la reacción transcurrió a 100 °C en un recipiente a presión de 100 ml de Parr. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g, eluyendo con NH<sub>3</sub> al 2% en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,99-2,08 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,78-3,87 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,94 s, 1H); EM (EP+): m/z 414,21 (100) [MH<sup>+</sup>].

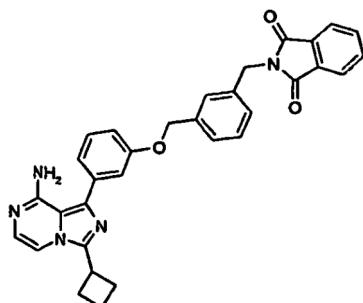


- Ejemplo 78:** {3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil} -metanol: Un solucion de éster metílico del ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico (600 mg, 1,40 mmol) en 15 THF se enfrió hasta -78 °C en un baño de acetona / hielo seco durante 5,0 min. La reacción se purgó con nitrógeno y se cargó gota a gota con hidruro de litio y aluminio 1M (LAH) (1,40 ml). Después de añadir todo el LAH, la solución se retiró del baño y se dejó calentar hasta temperatura ambiente (ta). Cuando se calentó la solución, se formó un sólido blanco en las paredes del matraz. La mezcla de reacción se cargó entonces con acetato de etilo, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O y sílice. Esta solución se concentró entonces a vacío hasta un sólido y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 50 g, eluyendo con NH<sub>3</sub> al 2% en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,16-7,17 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,35-7,43 (m, 5H); EM (EP+): m/z 401,19 (100) [MH<sup>+</sup>].

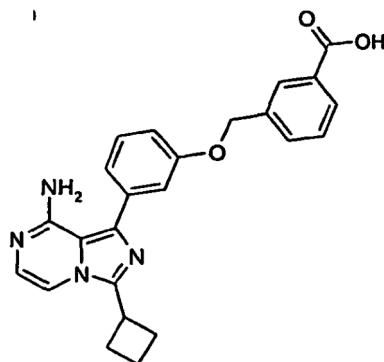


- 25 **Ejemplo 79:** 2-{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-bencil}-isoindol-1,3-diona: Se añadieron ftalimida (44 mg, 0,25 mmol), PS-trifenilfosfina (169 mg, 0,37 mmol) y {3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-metanol (100 mg, 0,25 mmol) a un matraz de fondo redondo seco y se disolvió con THF (1,25 ml), que se evacuó seguidamente y purgó tres veces con nitrógeno. Se añadió lentamente DIAD (61 mg, 0,30 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar lentamente durante 24h a ta. El análisis CL/EM indicó que la reacción casi había llegado a su fin que dando algo de material de partida, pero la mayoría producto. Por tanto, se añadieron 0,2 eq. de DIAD y ftalimida y se dejó transcurrir la reacción. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> varias veces. El filtrado se concentró hasta un aceite rojo/marrón y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH<sub>3</sub> al 1% en MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionando el

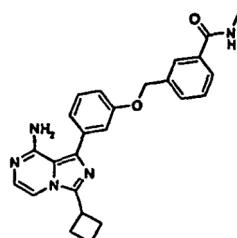
compuesto del epígrafe; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,00-2,09 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=5,2\text{Hz}$ , 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,82-7,87 (m, 2H); EM (EP+): m/z 530,14 (100) [ $\text{MH}^+$ ].



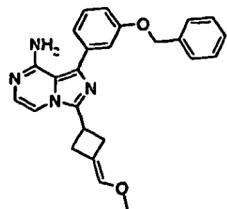
- 5   **Ejemplo 80:** Ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico: Se cargó con 5 ml de 10 N NaOH una solución metanólica de 5 ml de éster metílico del ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico (600 mg, 1,40 mmol) con 5 ml de THF y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Despues de 1h, se dejó enfriar la reacción hasta ta y el pH de la mezcla de reacción se redujo hasta 3-4. Se formó un precipitado blanco que se filtró y se lavó con hexanos proporcionando el compuesto del epígrafe como un polvo blanco; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,90-1,97 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,36-2,56 (m, 4H), 3,60-3,79 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,84 (d,  $J=5,2\text{ Hz}$ , 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,07 (d,  $J=5,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,54 (d,  $J=7,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,91 (d,  $J=7,6\text{ Hz}$ , 1H), 8,02 (s, 1H); EM (EP+): m/z 415,15 (100) [ $\text{MH}^+$ ].
- 10



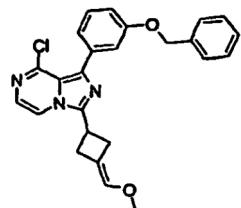
- 15   **Ejemplo 81:** 3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-N-metil-benzamida: Un solucion de ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico (100 mg, 0,24 mmol) y metilamina HCl (163 mg, 2,41 mmol) en DMF (1,2 ml) se cargó con DIEA (0,42 ml, 2,41 mmol), HOBr (37,0 mg, 0,24 mmol), y EDC (69,0 mg, 0,36 mmol). La mezcla color marrón se dejó agitar durante 18 h. El análisis CL/EM indicó que la reacción casi se había completado. La reacción se calentó hasta 50 °C y se dejó reaccionar durante otras 18 h. Se eliminó el DMF a vacío y el producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice [Jones Flashmaster, cartucho de 5 g, eluyendo con 2% de NH<sub>3</sub> 7N MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido rosa; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,99-2,07 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,44-2,50 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 3,01 (d,  $J=5,2\text{ Hz}$ , 3H), 3,76-3,85 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,10 (d,  $J=5,2\text{ Hz}$ , 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,55 (d,  $J=7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,71 (d,  $J=7,6\text{ Hz}$ , 1H), 7,85 (s, 1H); EM (EP+): m/z 428,17 (100) [ $\text{MH}^+$ ].
- 20



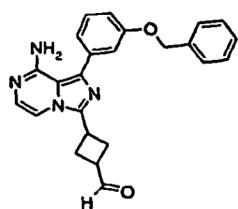
- 25   **Ejemplo 82:** 1-(3-Benciloxy-fenil)-3-(3-metoximetileno-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxy-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina; espuma marrón claro; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  3,27-3,29 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,85 (q, 1H,  $J=7,7\text{ Hz}$ ), 5,13 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,26-7,66 (m, 11H); EM (EP) 413,15 (M+1), 414,11 (M+2), 415,12 (M+3).



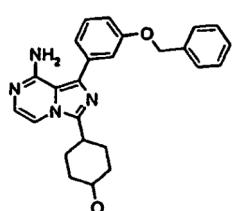
a) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(3-metoximetenociclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazina: A una solución de Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>OMeCl (2,6 g, 7,44 mmol) en benceno (37 ml) se añadió una solución de terc-amilato sódico (819,0 mg, 7,44 mmol) en benceno (9,0 ml) a ta. La solución rojo oscuro se dejó agitar a ta durante 10 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de 3-[1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanona en benceno (30,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 70 °C durante 4h. Se dejó inactivar la reacción seguidamente con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico (3×). Las fases orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (1x), salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPFC usando una columna de 50 g de gel de sílice Jones (EtOAc al 30%: Hex) proporcionando el producto deseado como un sólido amarillo claro; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,29-3,33 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,90 (q, 1H, J= 8,2 Hz), 5,14 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 7,26-7,66 (m, 11H); EM (EP) 432,05 (M+1), 434,01 (M+3), 435,02 (M+4).



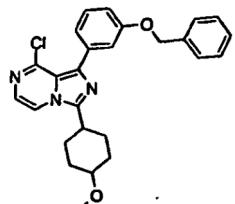
**Ejemplo 83:** 3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanocarbaldehído: A una solución en cloruro de metileno (6,0 ml) de 1-(3-benciloxi-fenil)-3-(3-metoximetenociclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (287,0 mg, 0,696 mmol), se añadió CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0,11 ml, 1,392 mmol), seguido por H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 1h a ta. Después de lo cual se añadió a la reacción una solución etanólica (5,0 ml) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (192,3 mg, 1,392 mmol) y se dejó agitar a ta durante otras dos horas más. La mezcla de reacción se extrajo entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (1x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto deseado como un sólido marrón; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) (mixture of isomers cis and trans) δ 2,45-2,84 (m, 4H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,84-6,85 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 5H), 7,27-7,39 (m, 6H), 9,69 (s, 1H), 9,88 (s, 1H); EM (EP) 399,07 (M+1), 400,0 (M+2), 401,0 (M+3).



**Ejemplo 84-A y 84-B:** *cis/trans*-1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina; 84-A (Isómero *cis*): Sólido blanquecino, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,59-2,11 (m, 5H), 2,12-2,21 (m ancho, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,56 (s ancho, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,92 (d, 1H, J= 5,4 Hz), 7,09 (dd, 1H, J= 0,9 Hz), 7,20-7,52 (m, 9H); EM (EP) 430,16 (M+1), 431,11 (M+2), 432,12 (M+3). 84-B (Isómero *trans*): Sólido blanquecino, RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,30-1,34 (m, 4H), 1,80-2,22 (m ancho, 6H), 2,85 (tt, 1H, J = 3,6 Hz), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 5,03 (s, 2H), 6,93 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,19-7,38 (m, 9H);



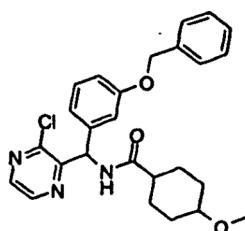
a) 1-(3-Benciloxi-fenil)-8-cloro-3-(4-metoxi-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazina: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxifenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina usando [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (331,0 mg, 0,71 mmol),  $\text{POCl}_3$  (3,0 ml); Aceite amarillo; EM (EP) 448,11 ( $M+1$ ), 450,13 ( $M+3$ ), 451,08 ( $M+4$ ).



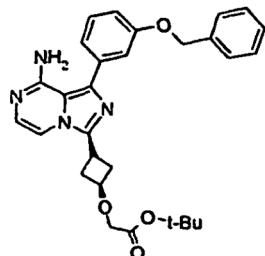
5

b) [(3-Benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para [(3-benciloxi-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]amida del ácido ciclobutanocarboxílico usando ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (145,7 mg, 0,92 mmol), EDC (264,8 mg, 1,38 mmol), HOBr (141,1 mg, 0,92 mmol) y C-(3-benciloxi-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (300,0 mg, 0,92 mmol);

10 Se purificó usando una columna de sílice Jones de 5 g, (EtOAc al 30% Hex) que proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,44-2,23 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,53 (t, 1H,  $J=8,0$  Hz), 6,91-6,94 (m, 3H), 6,86-7,41 (m, 7H), 8,31 (t, 1H,  $J=3,0$  Hz), 8,53 (d, 1H,  $J=2,6$  Hz); EM (EP) 466,41 ( $M+1$ ), 468,38 ( $M+3$ ), 469,45 ( $M+4$ ).



15 **Ejemplo 85:** ({3-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}oxi)acetato de *cis*-terc-butilo: Se preparó de acuerdo con los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,48-7,31 (m, 7H), 7,26 (t,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,20 (td,  $J=1,2, 6,4$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J=4, 8$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,21 (p,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 2H) 2,49-2,41 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). EM (EP+): m/z 501 (100) [ $\text{MH}^+$ ].

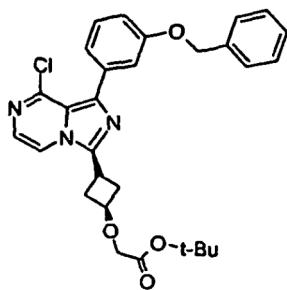


[801]

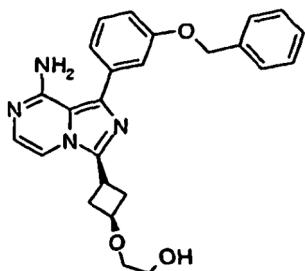
20

a) ({3-[8-Cloro-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}oxi)acetato de *cis*-terc-butilo: Se disolvió en THF (8 ml) *cis*-3-[1-(3-benciloxifenil)-8-cloroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutanol (1,58 mmol, 640 mg) y se enfrió hasta -78 °C cuando éste se cargó con bis(trimetilsilil)amida de sodio (2,37 mmol, 2,37 ml), seguido por adición de bromoacetato de *terc*-butilo (3,15 mmol, 0,47 ml) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30

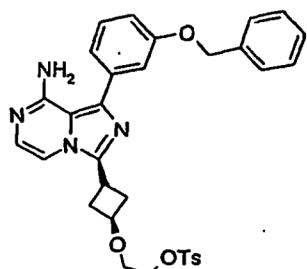
25 min y a 0 °C durante 1 h antes de que se dejara calentar lentamente hasta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM; se lavó con agua (3 X 15 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El aceite bruto se purificó por chromatografía en columna sobre gel de sílice (Jones Flashmaster, cartucho de 50 g / 150 ml, eluyendo con EtOAc: Hexano (2 : 3)), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 7,46 (d, 1H,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 7H), 7,04 (dd,  $J=2,0, 8,0$  Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,25 (p,  $J=8,0$  Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).



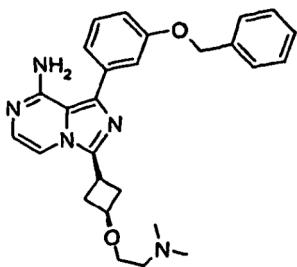
**Ejemplo 86:** *cis*-2-{3-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}etanol: Se disolvió en THF (2 ml) ({3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}oxi)acetato de *terc*-butilo (0,4 mmol, 200 mg) y se cargó con LiAlH<sub>4</sub> (4 mmol, 4 ml, 1 M en THF) a -78 °C, y se agitó a ta durante 1 hora antes de que se calentara la mezcla de reacción hasta 50 °C durante 16 h. La mezcla se cargó con EtOAc y se dejó agitar a ta durante 10 min, seguido por la adición de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Jones Flashmaster, cartucho de 20 g / 70 ml, eluyendo con MeOH al 1-3% en DCM), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47(td, 2H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,25 (t, J= 2,0 Hz, 1H), 7,19 (td, J= 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J= 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,16 (p, J= 7,2 Hz, 1H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,51 (t, J= 2,4 Hz, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 2H). EM (EP+): m/z 431 (100) [MH<sup>+</sup>].



**Ejemplo 87:** Éster 2-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}etílico del ácido *cis*-tolueno-4-sulfónico: Se siguieron los procedimientos de tosilación descritos para el previamente descrito éster 3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85-7,76 (m, 2H), 7,47-7,29 (m, 9H), 7,21-7,06 (m, 4H), 6,81 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 4H). EM (EP+): m/z 585 (100) [MH<sup>+</sup>].

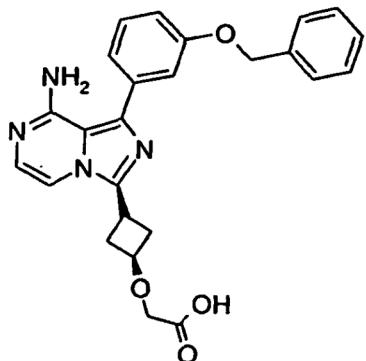


**Ejemplo 88:** *cis*-1-(3-Benciloxifenil)-3-[3-(2-dimetilaminoetoxi)ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguieron los procedimientos generales descritos en los Ejemplos 33 y 34; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47-7,44 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 7,19 (td, J= 0,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J= 0,8 Hz, 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,12 (q, J= 8,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,61 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,32 (s, 6H). EM (EP+): m/z 458 (100) [MH<sup>+</sup>].

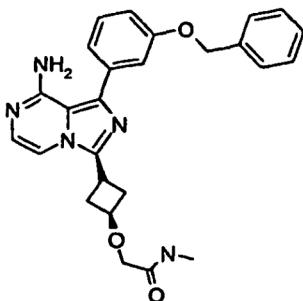


**Ejemplo 89:** Ácido *cis*-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}acético: Se disolvió en 1 ml de DCM ({3-[8-cloro-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}oxi)acetato de *cis*-terc-butilo (0,1 mmol, 50 mg) y se enfrió en baño de hielo cuando se cargó con Et<sub>3</sub>SiH (0,1 mmol, 15 µl) y 1 ml de TFA. La mezcla de reacción

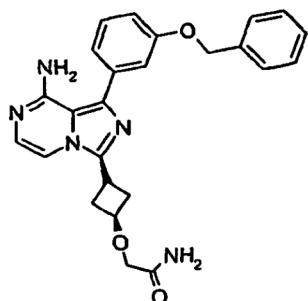
- 5 se calentó hasta ta durante 1 h y se agitó durante otras cuatro a ta. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de DCM y se inactivó con solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml). El producto deseado se extrajo en la fase acuosa y se dejaron las impurezas de reacción en la fase orgánica. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 antes de lavar con DCM (3 X 15 ml). Se secó la solución en DCM sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El aceite bruto se llevó a la etapa siguiente sin purificación; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,26 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,96 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25 (p, J= 6,8 Hz, 1H), 3,50 (p, J= 6,8 Hz, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 2H). EM (EP+): m/z 445 (100) [MH<sup>+</sup>].



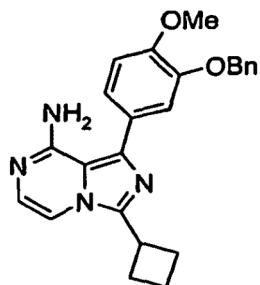
- 15 **Ejemplo 90:** *cis*-2-{3-[8-Amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}-N-metilacetamida: Se siguieron los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 37; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47-7,41 (m, 4H), 7,37 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,25 (t, J= 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,13 (td, J= 1,2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,99 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (p, J= 8 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,46 (p, J= 8 Hz, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 2H). EM (EP+): m/z 458 (100) [MH<sup>+</sup>].



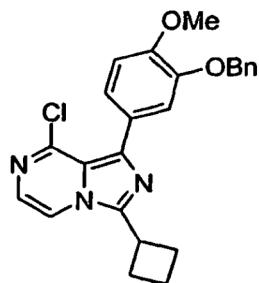
- 20 **Ejemplo 91:** Se preparó *cis*-2-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}acetamida a partir de ({3-[8-cloro-1-(3-benciloxifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutil}oxi)acetato de *cis*-terc-butilo siguiendo los procedimientos para 1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,21 (m, 6H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,91 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 6,50 (b, 1H), 5,74 (b, 1H), 5,19 (b, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,02 (p, J = 0,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,25 (p, J= 2 Hz, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H).  
25 EM (EP+): m/z 444 (100) [MH<sup>+</sup>].



**Ejemplo 92:** 1-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Una solución en  $^i\text{PrOH}$  (5 ml)/DCM (4 ml) de 1-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina (290 mg, 87%, 0,601 mmol), enfriada hasta -78 °C en un baño de hielo seco/acetona, se cargó con  $\text{NH}_3$  líquido durante 15 min. El tubo herméticamente cerrado se equipó con una arandela de Teflon, se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 14 h. Después de este tiempo, se evaporaron el exceso de  $\text{NH}_3$  y el disolvente. El material que quedó se purificó por cromatografía sobre gel de sílice obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite marrón. Las impurezas que no se pudieron retirar por procedimientos convencionales (por ejemplo, por TLC, HPLC etc.), se eliminaron por una columna SCX (se lavó con 7 ml de DCM, 7 ml de MeOH y 7 ml de 2 N  $\text{NH}_3$  en MeOH); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,00 - 2,24 (m, 2 H), 2,42 - 2,66 (m, 4 H), 3,78 (quintuplicate, 1 H,  $J$ = 8,4 Hz), 3,95 (s, 3 H), 4,95 (s ancho, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,98 - 7,02 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H,  $J$ = 5,2 Hz), 7,17 (d, 1 H,  $J$ = 2,0 Hz), 7,23 (dd, 1 H,  $J$ = 2,0 y 8,0 Hz), 7,29 - 7,45 (m, 5 H); EM (EP): 401,1 (M+1).

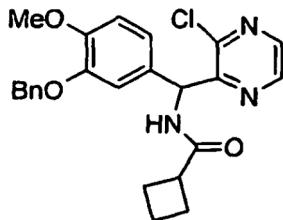


(a) 1-(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se disolvió [(3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocárcico (308 mg, 0,703 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (5 ml) y se calentó a 55 °C durante 17 h. Después de dicho tiempo, se eliminó a vacío el exceso de  $\text{POCl}_3$  y se basificó la mezcla que quedó con  $\text{NH}_3$  (2 N en  $^i\text{PrOH}$ ). El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y el filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice obteniendo un sólido amarillo-marrón del compuesto del epígrafe (87% de pureza por CL-EM); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,03 - 2,20 (m, 2 H), 2,47 - 2,67 (m, 4 H), 3,95 (s, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 7,00 (d, 1 H,  $J$ = 8,0 Hz), 7,25 - 7,47 (m, 8 H); EM (EP): 420,0/422,1 (M/M+2).



(b) [(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocárcico : En la solución de DMF (6 ml) de C-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina (290 mg, 0,815 mmol), ácido ciclobutanocárcico (156  $\mu\text{l}$ , 2 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (342  $\mu\text{l}$ , 3 eq.), se añadió clorhidrato de EDC (469 mg, 3 eq.) y HOBr monohidratado (250 mg, 2 eq.) a t a bajo  $\text{N}_2$ , después de agitar durante 24 h a t a, la mezcla se vertió en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 ml). Los extractos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración a vacío, se obtuvo un jarabe marrón (363 mg) que se purificó seguidamente por cromatografía sobre gel de sílice y se obtuvo un jarabe marrón de [(3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocárcico; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,86 - 1,98 (m, 2 H), 2,11 - 2,27 (m, 4 H), 3,04 (quintuplicate, 1 H,  $J$ = 8,4 Hz), 3,85 (s, 3 H), 5,12 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H,  $J$ = 8,0

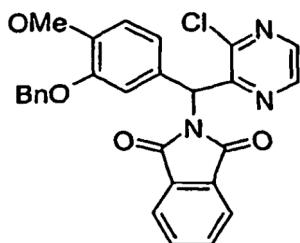
Hz), 6,79 - 6,90 (m, 4 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H), 8,29 (d, 1 H, J= 2,8 Hz), 8,45 (d, 1 H, J= 2,4 Hz); EM (EP): 438,1/440,1 (M/M+2).



- 5 (c) C-(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina: La mezcla de 2-[(3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]isoindol-1,3-diona (400 mg, 0,823 mmol) y H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (64,0 µl, 3 eq.) en EtOH (6 ml)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a ta bajo N<sub>2</sub> durante 65 h. Después de este tiempo, se separó el sólido gris por filtración y se eliminaron a vacío el disolvente y el exceso de hidrazina obteniendo un aceite marrón-rojo de C-(3-benciloxi-4-metoxifenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina; RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 3,84 (s, 3 H), 4,96 & 5,00 (AB, 2 H, J= 12,0 Hz), 5,41 (s, 1 H), 6,94 - 6,97 (m, 3 H), 7,29 - 7,40 (m, 5 H), 8,34 (d, 1 H, J= 2,8 Hz), 8,63 (d, 1 H, J= 2,4 Hz); EM (EP): 356,1/358,1 (M/M+2).



- 15 (d) 2-[(3-Benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]isoindol-1,3-diona: DIAD (515 µl, 1,1 eq.) se añadió gota a gota en la solución (14 ml) de MS-PPh<sub>3</sub> (2,12 mmol/g, 1,24 g, 1,1 eq.), (3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol (849 mg, 2,38 mmol) y ftalimida (385 mg, 1,1 eq.) a 0 °C bajo N<sub>2</sub> durante 5 min. Después de agitar durante 20 h a ta, la mezcla se separó por cromatografía sobre gel de sílice y eluyó de forma incremental con 400 ml de EtOAc al 10%, 20%, 30%, 40% y 50%/Hexano, obteniendo un aceite amarillo claro de 2-[(3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]isoindol-1,3-diona; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,87 (s, 3 H), 5,08 & 5,14 (AB, 2 H, J= 12,0 Hz), 6,75 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H, J= 8,0 Hz), 6,88 - 6,92 (m, 2 H), 7,17 - 7,35 (m, 5 H), 7,72 - 7,75 (m, 2 H), 7,82 - 7,84 (m, 2 H), 8,31 (d, 1 H, J= 2,4 Hz), 8,43 (d, 1 H, J= 2,4 Hz); EM (EP): 486,0/487,9 (M/M+2).

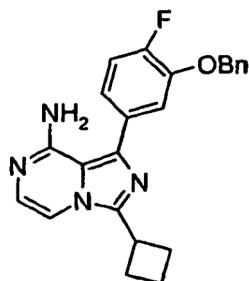


- 20 (e) Se añadió 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol (1775 µl, 1,2 eq.) gota a gota durante 5 min en la solución en THF (20 ml) de n-BuLi (2,5 M en ciclohexano, 4,2 ml, 1,2 eq.), que se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. El recipiente de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta 0 °C durante 15 min, luego se volvió a enfriar hasta -78 °C y se cargó con cloropirazina (780 µl, 8,733 mmol) gota a gota durante 5 min. Se dejó reaccionar la reacción durante 15 min, y se cargó con una solución en THE (10 ml) de 3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído (2328 mg, 1,1 eq.) durante 10 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta ta y se añadió HCl acuoso (1N, 15 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentración a vacío, se obtuvo un aceite negro bruto (3,163 g) que se purificó seguidamente por cromatografía sobre gel de sílice (500 ml de EtOAc al 10%, 30%, 40%, 50% y 60%/Hexano) y se obtuvo un aceite marrón de (3-benciloxi-4-metoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol; RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 3,74 (s, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 6,00 (d, 1 H, J= 6,0 Hz), 6,09 (d, 1 H, J= 6,0 Hz), 7,10 (s, 1 H), 7,31- 7,42 (m, 7 H), 8,43 (d, 1 H, J= 2,4 Hz), 8,67 (d, 1 H, J= 2,4 Hz); EM (EP): 357,4/359,4 (M/M+2).



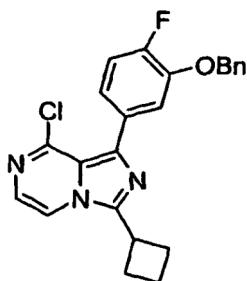
**Ejemplo 93:** 1-(3-Benciloxi-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguió la amonolisis general descrita en el Ejemplo 92; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,98 - 2,24 (m, 2 H), 2,44 - 2,66 (m, 4 H), 3,78 (quintuplete, 1 H,  $J$ = 8,4 Hz), 5,22 (s, 2 H), 7,01 (d, 1 H,  $J$ = 4,8 Hz), 7,10 (d, 1 H,  $J$ = 5,2 Hz), 7,20 - 7,46 (m, 8 H); EM (EP): 389,1 (M+1).

5



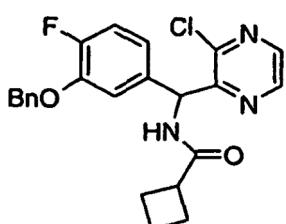
(a) 1-(3-Benciloxi-4-fluorofenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se siguió la ciclación general descrita en el Ejemplo 92-(a); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,05 - 2,24 (m, 2 H), 2,50 - 2,69 (m, 4 H), 3,84 (quintuplete, 1H,  $J$ = 8,4 Hz), 5,21 (s, 2 H), 7,15 - 7,49 (m, 9 H); EM (EP): 408,0/410,0 (M/M+2).

10



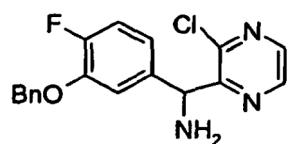
(b) [(3-Benciloxi-4-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico: Se siguió la formación de amida general descrita en el Ejemplo 92-(b); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,82 - 1,97 (m, 2 H), 2,11- 2,34 (m, 4 H), 3,04 (quintuplete, 1 H,  $J$  = 8,0 Hz), 5,10 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H,  $J$  = 7,6 Hz), 6,75 - 6,79 (m, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 3 H), 7,27 - 7,38 (m, 5 H), 8,31 (d, 1 H,  $J$  = 2,4 Hz), 8,46 (d, 1 H,  $J$  = 2,4 Hz); EM (EP): 426,0/428,0 (M/M+2)

15

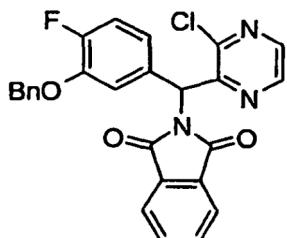


(c) C-(3-Benciloxi-4-fluorofenil)-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina: Se siguió la formación de amina primaria general descrita en el Ejemplo 92-(c); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  5,15 & 5,19 (AB, 2 H,  $J$ =12,0 Hz), 5,44 (s, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H), 7,02 - 7,12 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H), 8,33 (d, 1 H,  $J$ = 2,4 Hz), 8,61 (d, 1 H,  $J$ = 2,4 Hz); EM (EP): 327,3/329,3 (M-16/M-16+2).

20

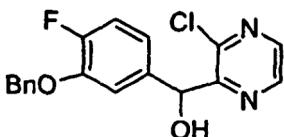


(d) 2-[(3-Benciloxi-4-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona: Se siguió la reacción de Mitsunobu general descrita en el Ejemplo 92-(d); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,07 & 5,12 (AB, 2 H,  $J=11,6$  Hz), 6,78 (s, 1 H), 6,89 - 6,92 (m, 1 H), 7,03 - 7,09 (m, 2 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,74 - 7,77 (m, 2 H), 7,84 - 7,86 (m, 2 H), 8,35 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz), 8,45 (d, 1 H,  $J= 2,8$  Hz). EM (EP): 474,0/476,0 (M/M+2).



5

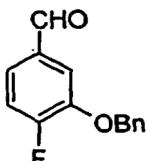
(e) (3-Benciloxi-4-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol: Se siguió la litiación general descrita en el Ejemplo 92-(e); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,58 (d, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 5,00 & 5,04 (AB, 2 H,  $J=12,0$  Hz), 5,94 (d, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 6,85 - 6,89 (m, 1 H), 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 7,26 - 7,40 (m, 5 H), 8,36 (d, 1 H,  $J= 2,8$  Hz), 8,53 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz); EM (EP): 327,1/329,1 (M-18/M-18+2).



10

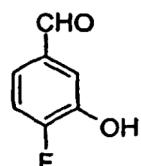
(f) 3-Benciloxi-4-fluorobenzaldehído: La mezcla de bromuro de bencilo (1062  $\mu\text{l}$ , 1,050 eq.), carbonato potásico (1500 mg, 1,274 eq.), 4-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (1193 mg, 8,515 mmol) y acetona (50 ml) se agitó a ta durante 24 h. Después de este tiempo, se añadió agua (40 ml) para disolver el sólido inorgánico y la acetona se eliminó a vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con ácido acético acuoso (5%, 40 ml), agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración a vacío, se obtuvo un aceite marrón de 3-benciloxi-4-fluorobenzaldehído; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,20 (s, 2 H), 7,23 - 7,59 (m, 8 H), 9,89 (s, 1 H).

15



(g) 4-Fluoro-3-hidroxibenzaldehído: Se añadió  $\text{BBr}_3$  (125 ml, 3,383 eq., 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en la solución de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (5,695 g, 36,95 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) bajo  $\text{N}_2$  a 0 °C durante 30 min. Después de agitar a ta durante 19 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (250 ml) lentamente. Después de separación, se extrajo la fase oleosa con NaOH acuoso (2 N, 2 x 150 ml). Los extractos básicos se acidificaron con HCl acuoso (37%) hasta pH<2, que se extrajo entonces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración a vacío, se obtuvo un sólido amarillo-marrón de 4-fluoro-3-hidroxibenzaldehído; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,43 - 7,52 (m, 3 H), 9,93 (s, 1 H), 10,55 (s ancho, 1 H).

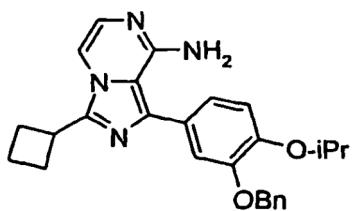
20



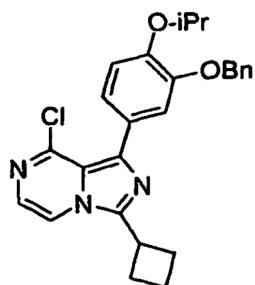
25

**Ejemplo 94:** 1-(3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguió la amonolisis general descrita en el Ejemplo 92; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,40 (d, 6 H,  $J= 6,0$  Hz), 1,98 - 2,21 (m, 2 H), 2,43 - 2,67 (m, 4 H), 3,77 (quintuplicate, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 4,60 (septuplicate, 1 H,  $J= 6,1$  Hz), 4,88 (s ancho, 2 H), 5,21 (s, 2H), 7,00 (d, 1H,  $J= 5,2$  Hz), 7,04 - 7,08 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,29 - 7,45 (m, 5 H); EM (EP): 429,1 (M+1).

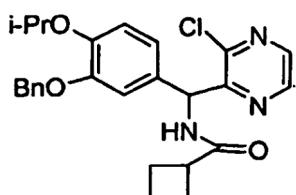
30



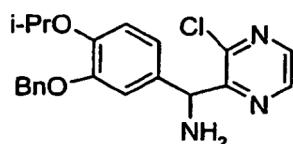
(a) 1-(3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-8-chloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: rendimiento cuantitativo: Se siguió la ciclación general descrita en el Ejemplo 92-(a); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,40 (d, 6 H,  $J = 6,0$  Hz), 1,87 - 2,09 (m, 2 H), 2,43 - 2,72 (m, 4 H), 3,82 (quintuplete, 1 H,  $J = 8,4$  Hz), 4,61 (septuplete, 1 H,  $J = 6,1$  Hz), 5,19 (s, 2 H), 7,03 (d, 1 H,  $J = 8,4$  Hz), 7,24 - 7,47 (m, 9 H); EM (EP): 447,9/449,9 (M/M+2).



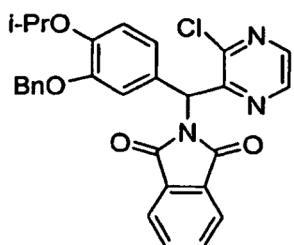
(b) [(3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico: Se siguió la formación de amida general descrita en el Ejemplo 92-(b); rendimiento cuantitativo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,34 (d, 6 H,  $J = 6,0$  Hz), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 2,11- 2,30 (m, 4 H), 3,05 (quintuplete, 1 H,  $J = 8,4$  Hz), 4,48 (septuplete, 1 H,  $J = 5,9$  Hz), 5,11 (s, 2 H), 6,45 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz), 6,82 - 6,90 (m, 4 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H), 8,31 (d, 1 H,  $J = 2,8$  Hz), 8,45 (d, 1 H,  $J = 2,8$  Hz). EM (EP): 465,9/467,9 (M/M+2).



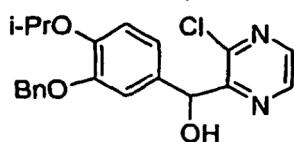
(c) C-(3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-C-(3-cloro pirazin-2-il)-metilamina: Se siguió la formación de amina primaria general descrita en el Ejemplo 92-(c); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,34 (s, 6 H,  $J = 6,0$  Hz), 4,48 (septuplete, 1 H,  $J = 6,2$  Hz), 5,10 (s, 2 H), 5,43 (s, 1 H), 6,33 (s ancho, 2 H), 6,84 - 6,91 (m, 3 H), 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 8,24 (d, 1 H,  $J = 2,4$  Hz), 8,49 (d, 1 H,  $J = 2,8$  Hz); EM (EP): 384,0/386,0 (M/M+2).



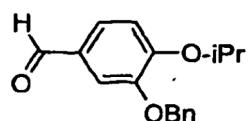
(d) 2-[3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-m etil]-isoindol-1,3-diona: Se siguió la reacción de Mitsunobu general descrita en el Ejemplo 92-(d); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,35 (d, 6 H,  $J = 6,0$  Hz), 4,53 (septuplete, 1 H,  $J = 6$  H), 5,05 & 5,10 (AB, 2 H,  $J = 12,0$  Hz), 6,75 (s, 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,19 - 7,52 (m, 5 H), 7,72 - 7,74 (m, 2 H), 7,82 - 7,84 (m, 2 H), 8,31 (d, 1 H,  $J = 2,4$  Hz), 8,43 (d, 1 H,  $J = 2,4$  Hz); EM (EP): 513,9/515,9 (M/M+2).



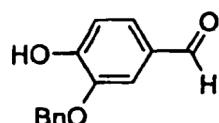
5 (e) (3-Benciloxi-4-isopropoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metanol: Se siguió la litiación general descrita en el Ejemplo 92-(e); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,34 (d, 6 H,  $J=6,4$  Hz), 4,50 (septuplete, 1 H,  $J=6,0$  Hz), 5,10 (AB, 2 H,  $J=12,4$  Hz), 5,91 (d, 1 H,  $J=8,0$  Hz), 6,84 - 6,86 (m, 4 H), 7,26 - 7,39 (m, 5 H), 8,34 (d, 1 H,  $J=2,4$  Hz), 8,50 (d, 1 H,  $J=2,4$  Hz); EM (EP): 367,0/369,0 (M/M+2).



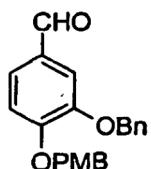
10 10 (f) 3-Benciloxi-4-isopropoxibenzaldehido: Se agitó a ta durante 30 minutos bajo nitrógeno una mezcla de 3-benciloxi-4-hidroxibenzaldehido (1297 mg, 5,683 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2777 mg, 1,5 eq.) en DMF (5 ml) y luego se añadió 2-bromopropano (800  $\mu\text{l}$ , 1,5 eq.) y se calentó con agitación a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió a la misma  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), y luego se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración a vacío, se obtuvo un aceite marrón de 3-benciloxi-4-isopropoxibenzaldehido, que se usó sin purificación posterior. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,43 (d, 6 H,  $J=6,4$  Hz), 4,69 (septuplete, 1H,  $J=6,0\text{Hz}$ ), 5,18 (s, 2 H), 7,01 (d, 1 H,  $J=8,0$  Hz), 7,26 - 7,46 (m, 7 H), 9,81 (s, 1 H); EM (EP): 271,1 (M+1).



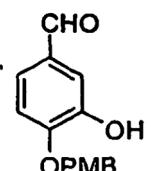
15 15 (g) 3-Benciloxi-4-hidroxibenzaldehido: Un solucón de 3-benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehido (2593 mg, 7,443 mmol) en AcOH (20 ml) se calentó hasta reflujo (150 °C) durante 27 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvío en EtOAc (20 ml). La solucón orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y NaOH acuoso (0,5 N, 5 x 20 ml). Los extractos básicos se reunieron, se acidificaron hasta pH = 2 - 3 con HCl acuoso (2 N) y se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 30 ml). La solucón orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró dando 3-benciloxi-4-hidroxibenzaldehido como un sólido marrón. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,18 (s, 2 H), 6,22 (s ancho, 1 H), 7,08 (d, 1 H,  $J=8,0$  Hz), 7,39 - 7,52 (m, 7 H), 9,82 (s, 1 H); EM (EP): 229,1 (M+1).



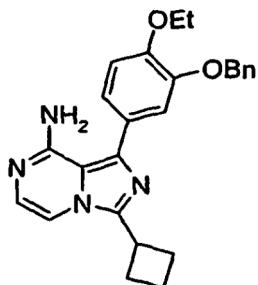
25 25 (h) 3-Benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehido: Se añadió bromuro de bencilo (5,84 ml, 1,1 eq.) gota a gota en la mezcla de 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehido (11,5 g, 44,6 mmol) y carbonato de cesio (8,73g, 0,6 eq.) en DMF (75 ml) a ta bajo  $\text{N}_2$  durante 15 min. Después de agitar a ta durante 70 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), NaOH acuoso (0,5 M, 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de concentración a vacío, se obtuvo un sólido marrón bruto de 3-benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehido; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,83 (s, 3 H), 5,18 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 6,92 (dd, 2 H,  $J=2$  y  $6,8$  Hz), 7,04 (d, 2 H,  $J=8,0$  Hz), 7,33 - 7,47 (m, 9 H), 9,80 (s, 1 H).



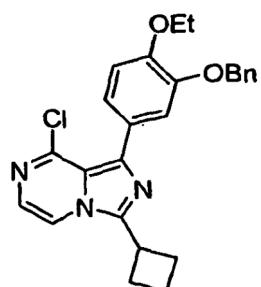
(i) 3-Hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehído: Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (11,9 g, 1,05 eq.) gota a gota en la mezcla de 3,4-dihidrobenzaldehído (10,0 g, 72,4 mmol), (*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NH (21,4 g, 0,8 eq.) y carbonato de cesio (17,7 g, 0,75 eq.) en DMF (100 ml) a t a bajo N<sub>2</sub> durante 15 min. Después de agitar a t a durante 67 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con HCl acuoso (0,5 M, 200 ml), agua (4 x 100 ml), y salmuera (100 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentración a vacío, se obtuvo un sólido amarillo-marrón bruto (18,0 g) que se trituró seguidamente con acetato de etilo/hexano (75 ml/150 ml) dando un sólido amarillo-marrón de 3-hidroxi-4-(4-metoxibenciloxi)-benzaldehído; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,84 (s, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 5,78 (s ancho, 1 H), 6,96 (d, 2 H, J= 8,0 Hz), 7,06 (d, 2 H, J= 8,0 Hz), 7,37 (d, 2 H, J= 8,4 Hz), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 9,84 (s, 1H); EM (EP): 259,2 (M+1).



**Ejemplo 95:** 1-(3-Benciloxi-4-etoxfenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina: Se siguió la amonolisis general descrita en el Ejemplo 92; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,50 (t, 3 H, J= 7,0 Hz), 1,99 - 2,19 (m, 2 H), 2,42 - 2,67 (m, 4 H), 3,78 (quintuplete, 1 H, J= 8,4 Hz), 4,19 (q, 2 H, J= 6,9 Hz), 4,83 (s ancho, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 6,98 - 7,47 (m, 10 H); EM (EP): 415,1 (M+1).

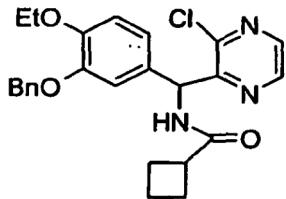


(a) 1-(3-Benciloxi-4-etoxfenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Rendimiento cuantitativo: Se siguió la ciclación general descrita en el Ejemplo 92-(a); RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,49 (t, 3 H, J= 7,0 Hz), 2,01- 2,22 (m, 2 H), 2,48 - 2,70 (m, 4 H), 3,82 (quintuplete, 1 H, J= 8,4 Hz), 4,17 (q, 2 H, J= 7,0 Hz), 5,21 (s, 2 H), 7,00 (d, 1 H, J= 8,8 Hz), 7,25 - 7,47 (m, 9 H); EM (EP): 433,9/435,9 (M/M+2).

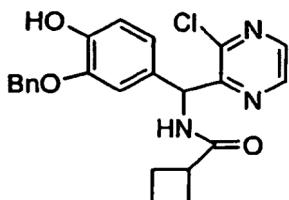


(b) [(3-Benciloxi-4-etoxfenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocáboxílico: Una mezcla de [(3-benciloxi-4-hidroxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocáboxílico (162 mg, 0,382 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187 mg, 0,573 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a t a durante 30 min bajo N<sub>2</sub>, y luego se añadió EtI (45,9  $\mu$ l, 0,573 mmol) y se calentó con agitación a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a la misma H<sub>2</sub>O (15 ml), y luego se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentración a vacío, se obtuvo un aceite marrón de 3-

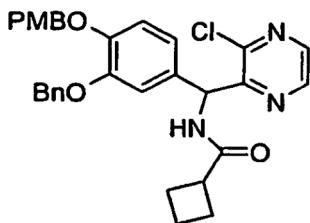
5 benciloxi-4-etoxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico, que se usó sin purificación posterior. Se obtuvo una muestra más pura por purificación por HPLC Gilson para CL-EM y HPLC; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,42 (t, 3 H,  $J= 7,0$  Hz), 1,84 - 2,11 (m, 2 H), 2,12 - 2,18 (m, 4 H), 3,04 (quintuplete, 1 H,  $J= 8,4$  Hz), 4,04 (q, 2 H,  $J= 6,9$  Hz), 5,11 (s, 2 H), 6,43 (d, 1 H,  $J= 7,6$  Hz), 6,78 - 6,88 (m, 4 H), 7,25 - 7,38 (m, 5 H), 8,29 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz), 8,44 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz); EM (EP): 451,9/453,9 (M/M+2).



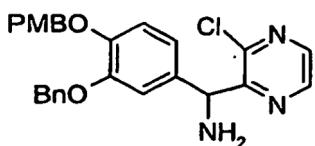
10 (c) [[3-Benciloxi-4-hidroxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico: Un soluto de [[3-benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]-3-cloropirazin-2-il]-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (300 mg, 0,551 mmol) en AcOH (10 ml) se calentó hasta reflujo (150 °C) durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml). La solución orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (10 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (2× 10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró dando un aceite marrón. El aceite bruto se purificó por gel de sílice (eluyendo con 200 ml de MeOH al 2%, 4%, 6% / $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) obteniendo un aceite amarillo claro de [[3-benciloxi-4-hidroxifenil)-(3-cloropirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,82 - 1,99 (m, 2 H), 2,13 - 2,31 (m, 4 H), 3,07 (quintuplete, 1 H,  $J= 8,4$  Hz), 5,10 (s, 2 H), 5,64 (s ancho, 1 H), 6,47 (d, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 6,72 (dd, 1 H,  $J= 1,6$  & 8,0 Hz), 6,84 (d, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 6,98 (d, 1 H,  $J= 7,2$  Hz), 7,03 (d, 1 H,  $J= 1,6$  Hz), 7,30 - 7,38 (m, 5 H), 8,32 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz), 8,49 (d, 1 H,  $J= 2,8$  Hz); EM (EP): 423,9/425,9 (M/M+2).



20 (d) [[3-Benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]-3-cloropirazin-2-il]-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico: Se siguió la formación de amida general descrita en el Ejemplo 92-(b); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,84- 1,98 (m, 2 H), 2,11- 2,26 (m, 4 H), 3,04 (quintuplete, 1 H,  $J= 8,4$  Hz), 3,80 (d, 3 H,  $J= 1,2$  Hz), 5,04 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 6,44 (d, 1 H,  $J= 8,0$  Hz), 6,78 - 6,89 (m, 6 H), 7,26 - 7,38 (m, 7 H), 8,29 (d, 1 H,  $J= 2,0$  Hz), 8,50 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz); EM (EP): 544,0/546,0 (M/M+2).

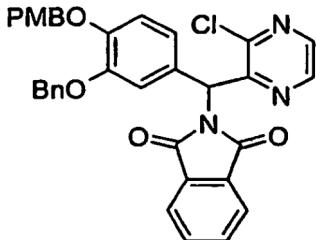


25 (e) C-[3-Benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]-C-(3-cloropirazin-2-il)-metilamina: Se siguió la formación de amina primaria general descrita en el Ejemplo 92-(c); rendimiento cuantitativo; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  3,80 (s, 3 H), 5,04 (s, 2 H), 5,12 (m, 2 H), 6,89 - 6,92 (m, 3 H), 6,98 - 7,00 (m, 2 H), 7,30 - 7,39 (m, 7 H), 8,34 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz), 8,63 (d, 1 H,  $J= 2,4$  Hz); EM (EP): 461,9/463,9 (M/M+2).

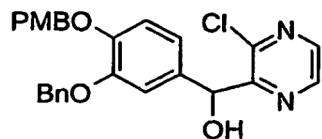


30 (f) 2-[[3-Benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)-fenil]-3-cloro-pyrazin-2-il]-metil]-isoindol-1,3-diona: Se siguió la reacción de Mitsunobu general descrita en el Ejemplo 92-(d); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,80 (s, 3 H), 4,97 - 5,14 (m, 4 H),

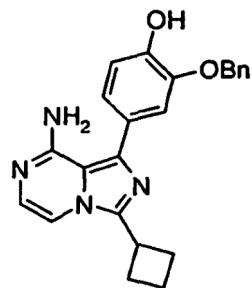
6,75 (s, 1 H), 6,87 - 6,91 (m, 4 H), 6,96 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,33 - 7,36 (m, 5 H), 7,72 - 7,74 (m, 2 H), 7,82 - 7,84 (m, 2 H), 8,31 (dd, 1 H, J = 0,8 y 2,4 Hz), 8,43 (d, 1 H, J = 2,0 Hz); EM (EP): 592,0/594,0 (M/M+2).



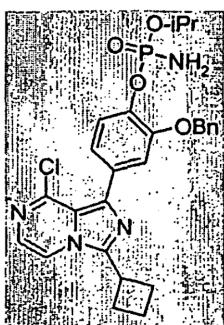
- 5 (g) [3-Benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)fenil]-[3-cloropirazin-2-il]-metanol: Se siguió la litiación general descrita en el Ejemplo 92-(e); RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,80 (s, 4 H), 4,49 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 5,06 (s, 2 H), 5,10 & 5,14 (AB, 2 H, J = 12,4 Hz), 5,91 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,82 - 6,88 (m, 5 H), 7,27 - 7,38 (m, 7 H), 8,33 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 8,49 (d, 1 H, J = 2,8 Hz); EM (EP): 444,9/446,9 (M-18/M-18+2).



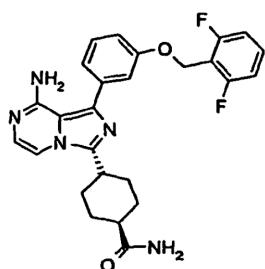
- 10 10 **Ejemplo 96:** 4-(8-Amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-benciloxifenol: Se disolvió en  $\text{NH}_3$  2 N en  $\text{iPrOH}$  (3 ml) éster isopropílico éster 2-benciloxi-4-(8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenílico del ácido fosforamídico (300 mg, 0,569 mmol) y se cargó con  $\text{NH}_3$  líquido (1 ml) en un baño de hielo seco/acetona. La mezcla anterior se cerró entonces herméticamente en un tubo herméticamente cerrado y se calentó a 110 °C. Despues de agitar durante 14 h, se evaporaron el exceso de  $\text{NH}_3$  y de disolvente. Se añadió  $\text{THF}$  (3 ml) seguido por la adición de  $\text{LiAlH}_4$  (88,0 mg, 2,28 mmol) a 0 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó entonces a t a durante 26 h. Despues de este tiempo, 15 la mezcla de reacción se vertió en  $\text{AcOH}$  acuoso (5%, 15 ml) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 ml). Los extractos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 15 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Despues de concentrar a vacío, se obtuvo un aceite marrón (50 mg), que se purificó por TLC eluyendo con  $\text{MeOH}$  al 3%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  proporcionando 4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-benciloxifenol como un sólido blanquecino; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,96 - 2,22 (m, 2 H), 2,44 - 2,68 (m, 4 H), 3,80 (quintuplicate, 1H, J = 8,6 Hz), 5,06 (s ancho, 2H), 5,19 (s, 2 H), 7,01 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,05 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 5,2 Hz), 7,17 (dd, 1 H, J = 1,6 & 8,4 Hz), 7,25 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,35 - 7,44 (m, 5 H); EM (EP): 387,0 (M+1).
- 20



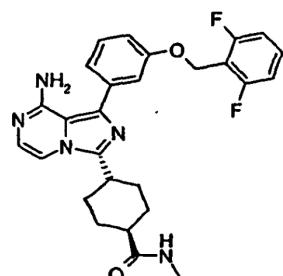
- 25 (a) Éster isopropílico éster 2-benciloxi-4-(8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)fenílico del ácido fosforamídico: Se siguió la ciclación general descrita en el Ejemplo 92-(a) por lo que se trató [[3-benciloxi-4-(4-metoxibenciloxi)fenil]-[3-cloropirazin-2-il]-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico con  $\text{POCl}_3$  y luego se inactivó con  $\text{NH}_3$  2N en  $\text{iPrOH}$  proporcionando el compuesto del epígrafe; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,31 (d, 3 H, J = 6,0 Hz), 1,35 (d, 3 H, J = 6,4 Hz), 2,01 - 2,26 (m, 2 H), 2,47 - 2,69 (m, 4 H), 3,02 (d, 2 H, J = 4,0 Hz), 3,84 (quintuplicate, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,78 (septuplicate, 1 H, J = 6,1 Hz), 5,17 (s, 2 H), 7,27 - 7,53 (m, 10 H); EM (EP): 526,9/528,9 (M/M+2).



**Ejemplo 97:** Amida del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico: Se aplicaron los procedimientos para amida del ácido *trans*-4-[8-Axnilo-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico a éster metílico del ácido 4-{8-Amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico proporcionando el compuesto del epígrafe; EM (EP+): m/z 478,02 [MH<sup>+</sup>].



**Ejemplo 98:** Metilamida del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxiphenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico: Se aplicaron los procedimientos de acoplamiento de amida aplicados a la síntesis de metilamida del ácido (*trans*-4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico a ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico proporcionando el compuesto del epígrafe; EM (EP+): m/z 492,12 [MH<sup>+</sup>].



En los Ejemplos 99-293 se utilizaron las siguientes condiciones analíticas y equipo:

- 15 Los espectros de RMN se obtuvieron a 27 °C en un espectrómetro Varian Mercury 400 que funcionaba a 400 MHz o en un espectrómetro Bruker AMX2 500 que funcionaba a 500 MHz. Las muestras de inyección de flujo se experimentaron en un sistema Bruker BEST que comprendía el espectrómetro Bruker AMX2 500, un muestreador automático Gilson 215, una línea de transferencia de calor y una sonda de RMN Bruker 4 de mm FI-SEI. El sistema BEST estaba controlado por el software XWINNMR V2.6.
- 20 CL/EM analítica: Las muestras se analizaron en un sistema multiplexado de CL/EM que consistía en un espectrómetro de masas Micromass LCT con una interfaz MUX de 5 canales, una bomba de HPLC binaria Waters 1525, bombas Jasco PU-1585, un muestreador automático CTC HTS PAL con 4 válvulas de inyección, un detector UV Waters 2488 y 4 columnas C18 Waters Atlantis (3,1 x 30 mm, 3 µm). Para eluir los compuestos se usó un gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% con un tiempo de ciclo de 6 minutos y un caudal de 0,85 ml/min. El detector de UV se ajustó a 220 nm. El sistema se controló por el software MassLynx 4.0.
- 25 Purificación dirigida a masas: El sistema de purificación dirigida a masas consistía en un espectrómetro de masas Micromass Platform LC, una bomba de HPLC Waters 600, un Controlador de Reactivos Waters Reagent Manager, un muestreador automático Waters 2700, un detector Waters 996 PDA, columnas C18 de EM Waters Fraction Collector II y Waters Xterra Prep (19 x 50 mm). Los compuestos eluyeron con gradientes variables de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% funcionando durante un período de 8 minutos. El caudal fue de 20 l/min. El

30 agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% funcionando durante un período de 8 minutos. El caudal fue de 20 l/min. El

sistema se controló por el software MassLynx y FractionLynx V3.5.

Purificación dirigida a UV: La purificación dirigida a UV se llevó a cabo en un sistema de 4 canales Biotage ParalleX Flex equipado con 4 columnas C18 de EM Waters Xterra Prep (19 x 50 mm). Los compuestos eluyeron usando un gradiente de agua/acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1% con un tiempo de ciclo de 10 minutos y un caudal de 20ml/min. La detección UV fue a 220 nm y 254 nm. El sistema se controló por el software Biotage ParalleX Flex V2.9.

CL/EM analítica: Los compuestos se analizan usando un procedimiento de CL/EM usando los siguientes parámetros:

Gradiente de HPLC:

Disolvente A - agua calidad HPLC + ácido fórmico al 0,1%

Disolvente B - HPLC grade Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%

10 Caudal 0,85 ml/min

0 - 0,3 minutos 100% de A

0,3 - 4,25 minutos 100% A a 10% de A

4,25 - 4,40 minutos 10% A a 0% de A

4,40 - 4,90 minutos mantenido a 100% de B

15 4,90 - 5,00 minutos 0% A a 100% de A

5,00 - 6,00 minutos mantenido a 100% A para reequilibrar

Columna: Waters Atlantis C18 3u 2,1x30mm con columna secundaria Phenomenex Polar RP de 4,0 x 2,0 mm; Detección UV: 220 nm; condiciones de la EM: exploración 80-700 amu; Cono de muestra 30V; Capilar 3,2kV;

Los procedimientos se llevan a cabo usando el siguiente equipo:

20 Bomba de HPLC binaria Waters 1525

4 Bombas Jasco PU-1585

Muestreador automático CTC HTS Pal con 4 válvulas de inyección Waters 2488 detector UV

Micromass LCT con interfaz MUS de 5 canales

Datos obtenidos usando Masslynx V4.0

25 Purificación dirigida a masa

Plataforma de CL Micromass

Masslynx V3.5

Bomba de HPLC Waters 600

Controlador de reactivos Waters

30 Muestreador automático Waters 2700

Recogedor de fracciones Waters II

Detector Waters 996 PDA

Caudal 20 ml/min

Acetonitriloagua + ácido fórmico al 0,1% con gradiente que funciona durante un período de 8 minutos.

35 Columnas C18 de EM Waters Xterra Prep 19 x 50 mm

Purificación dirigida a UV

Sistema preparativo UR de 4 canales Biotage ParalleX Flex

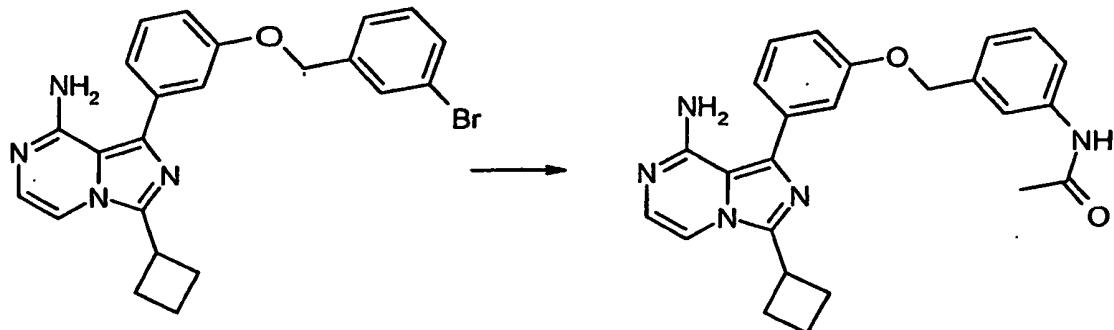
Detección UV a 220 y 254 nm

Columnas C18 de EM Waters Xterra Prep 19 x 50 mm

Acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1% con gradiente que funciona desde acuoso al 95% hasta orgánico al 100% durante un período de 10 minutos

Flex software V2.9

5 **Ejemplo 99:** *N*-(3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil)-acetamida



Se burbujeó argón a través de una suspensión de 1-[3-(3-bromobencílico)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina (1,25 mg, 0,056 mmol), carbonato potásico (15 mg, 0,109 mmol), yoduro de cobre(I) (10 mg, 0,052 mmol), acetamida (40 mg, 0,68 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (5 mg, 0,057 mmol), en dioxano (0,5ml) en un tubo de microondas de 5 ml de pared gruesa. Se cerró herméticamente el tubo y se calentó hasta 170 °C durante 2 horas usando le horno de microondas CEM Discover a una potencia máxima de 250W. La mezcla de reacción se repartió entonces entre agua (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 3ml) y salmuera (3 ml) luego se evaporaron a vacío. Los residuos se disolvieron, después de evaporación, en metanol y se cargaron en cartuchos de 1g SCX, luego eluyeron con metanol y metanol/amoniaco (amoniaco acuoso concentrado en metanol, 3% v/v). Las fracciones que contenían producto se reunieron y se evaporaron proporcionando *N*-(3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxirnetil]-fenil)-acetamida como un sólido blanquecino (10 mg, 0,023 mmol, 42%, 85% de pureza). Este se purificó de nuevo usando purificación por HPLC dirigida a masas preparativa (condiciones) proporcionando 2 como un sólido blanquecino (6,3 mg, 0,015 mmol, 27%; ( $M+H$ )<sup>+</sup> m/z 428,2; Tiempo de retención; 2,87 min; RMN de <sup>1</sup>H (D4-MeOH) δ 7,72 (1H, t ancho), 7,53 (1H, d ancho, J = 8Hz), 7,49 (1H, t, J = 5Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,1Hz), 7,35 (1H, t, 7,8Hz), 7,29 (1H, t ancho), 7,25 - 7,22 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 2,8, 8,2Hz), 7,01 (1H, d, J = 5,1Hz), 5,21 (2H, s), 4,00 (1H, p, J = 8,4Hz), 2,55 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,10 - 2,02 (1H, m).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para {3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-acetamida.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H) <sup>+</sup> m/z	Masa mg	Tr HPLC
100		<i>N</i> -(3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil)-benzamida	490,2	13,1	3,21 min
101		<i>N</i> -(3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil)-butiramida	456,2	10,2	3,09 min

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H) <sup>+</sup> m/z	Masa mg	Tr HPLC
102		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-hidroxi-propionamida	458,2	7,5 mg	2,74 min
103		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-acetamida	513,3	22,8 mg	2,52 min
104		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-metoxi-propionamida	472,2	17,1 mg	2,94 min
105		{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico	484,2	22,8 mg	3,01 min
106		{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenol}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico	483,2	8,6 mg	2,56 min
107		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida	464,1	8,1 mg	2,90 min
108		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-nicotinamida	491,1	17,6 mg	2,79
109		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamida	511,2	7,7 mg	2,84 min

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H) <sup>+</sup> m/z	Masa	Tr HPLC
110		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-piridin-4-il-acetamida	505,2	6 mg	2,57 min
111		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-piridin-2-il-acetamida	505,2	10,3 mg	2,76 min
112		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-bencenosulfonamida	526,1	13,1 mg	3,20 min
113		<i>N</i> -{3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-isonicotinamida	491,2	10,2 mg	2,93 min
114		[3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico	491,2	15,7 mg	3,26 min
115		[3-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico	530,1	2,1 mg	2,87 min

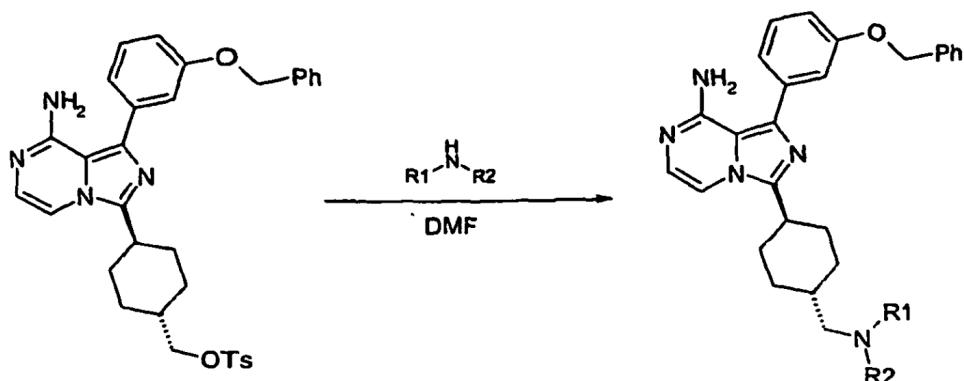
Los siguientes compuestos se sintetizaron del mismo modo usando la 1-[3-(2-bromobenciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina isomérica como material de partida.

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H) <sup>+</sup> m/z	Masa	Tr HPLC
116		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-benzamida	490,2	14mg	3,01 min

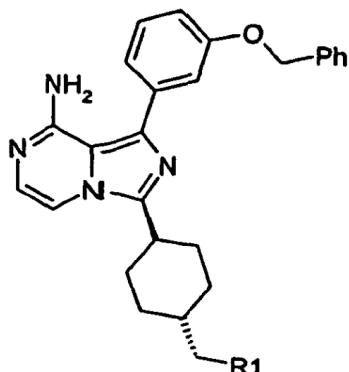
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre	(M+H) <sup>+</sup> m/z	Masa mg	Tr HPLC
117		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-acetamida	513,2	14mg	2,57 min
118		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-metoxi-propionamida	472,2	14,9mg	2,87 min
119		(2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil)-amida del ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico	484,2	13,7mg	2,94 min
120		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-hidroxi-propionamida	458,2	10 mg	2,77 min
121		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-nicotinamida	491,2	3,8 mg	2,79 min
122		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-piridin-2-il-acetamida	505,2	7. 5mg	2,67 min
123		<i>N</i> -{2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-isonicotinamida	491,2	11,4mg	2,72 min

Procedimiento general para reacciones de alquilación de éster 4-[8-amino-1-(3-bencilioxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico y éster 4-[8-amino-1-(3-bencilioxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-2-etil-butílico del ácido tolueno-4-sulfónico con aminas

**Ejemplo 124:** 1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-fenilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una solución de éster 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmético del ácido tolueno-4-sulfónico (29 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,5ml)) se añadió anilina (23  $\mu$ l, 0,25 mmol). La reacción se irradió en el 5 microondas (200W, 150 °C., 10 m), y luego se evaporó hasta sequedad. El producto de reacción bruto se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió a un cartucho previamente humedecido MCX (6 ml/500 mg). El cartucho se lavó con MeOH (10 ml) y el producto se eluyó seguidamente usando NH<sub>3</sub> al 1% en MeOH (15 ml). El producto se purificó 10 adicionalmente usando HPLC dirigida a masas, dando 1-(3-benciloxi-fenil)-3-(4-fenilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina, sal del ácido fórmico (7,8 mg, 31%) como un sólido blanquecino: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 5,5 Hz, 2,3 Hz), 7,08 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 6,63 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 6,58 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 5,16 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,00 (d, 2H, J = 6,7 Hz), 2,06 (d ancho, 4H, J = 11,7 Hz), 1,88 - 1,70 (m, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 2H), 3H no observado (NH<sub>2</sub> y NH); EM (EP+) m/z 504,24 [MH<sup>+</sup>] a Tr 3,47 min.



15

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
124		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-fenilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	504,24	3,47 min
125		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-ciclohexil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	498,24	2,69 min

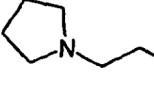
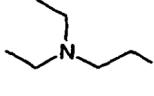
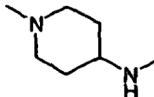
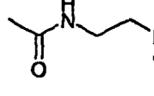
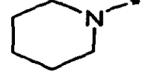
(continuación)

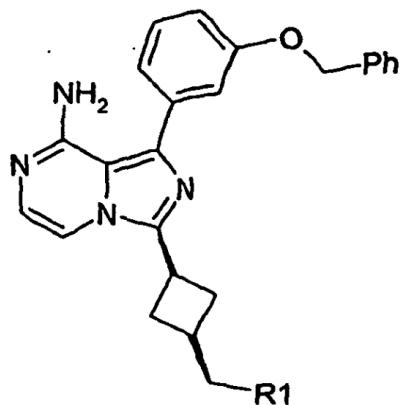
Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
126		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1ilmetil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	511,37	2,47 min
127		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-dietilaminornetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	484,28	2,87 min
128		1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-piperidin-4-ol	512,2	2,52 min
129		3-(4-Azepan-1-ilmetil-ciclohexil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	510,29	2,90 min
130		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-{4-[(etil-metil-amino)-metil]-ciclohexil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	470,18	259 min
131		1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-piperidin-3-ol	512,21	2,59 min
132		N-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina	513,23	2,54 min
133		2-({4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-metil-amino)-etanol	486,18	2,59 min
134		4-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-piperazin-2-ona	511,17	2,49 min
135		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	480,26	2,84 min
136		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-propilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	470,26	2,69 min
137		3-[4-(Bencilamino-metil)-ciclohexil]-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	518,25	2,74 min

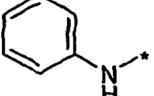
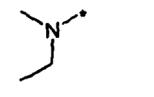
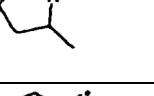
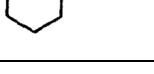
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
138		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[4-(isopropilamino-metil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	470,26	2,69 min
139		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-butilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	484,27	2,69 min
140		N-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina	499,23	2,32 min
141		2-(4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-amino)-etanol	472,26	2,74 min
142		(1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-piperidin-3-il)-metanol	526	2,95 min
143		(1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-piperidin-4-il)-metanol	526,02	2,99 min
144		1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-pirrolidin-3-ol	498,02	3,24 min
145		1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-pirrolidin-3-ol	497,99	2,94 min
146		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil)-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	511,99	2,99 min
146		N-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina	513,04	2,87 min
148		1-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-amino)-propan-2-ol	496,01	2,87 min
149		3-(4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-amino)-propan-1-ol	486	2,87 min
150		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-[(pyridin-3-ilmetil)-amino]-metil)-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	518,99	2,82 min

(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
151		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-{[(2-pirrolidin-1-il-ethylamino)-metil]-ciclohexil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	525,05	2,99 min
152		N-[4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil]-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina	527,45	2,87 min
153		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-{[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-ciclohexil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	524,97	2,62 min
154		N-[2-({4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetil}-amino)-ethyl]-acetamida	513,02	2,72 min
155		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	496,34	2,69 min



Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
156		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-fenilaminometil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	476,22	3,09 min
157		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-{3-[(ethyl-metil-amino)-metil]-ciclobutil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	442,18	2,59 min
158		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[3-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	468,26	2,64 min
159		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	468,26	2,81 min

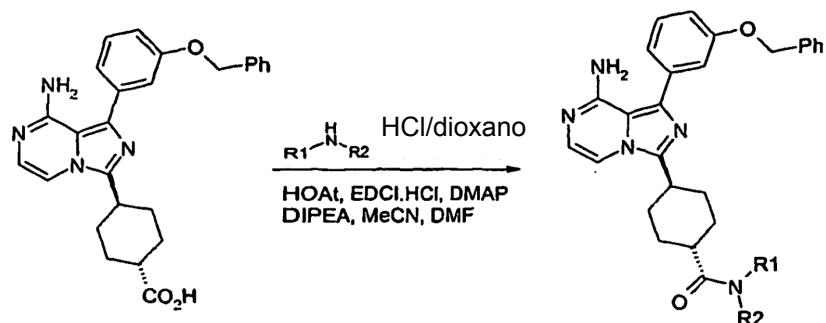
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
160		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-butilaminometil-ciclobutil)imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	456,23	2,72 min
161		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[3-(2,5-dihidro-pirrol-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	452,21	2,64 min
162		3-(3-Azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	482,28	2,74 min
163		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-propilaminometil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	442,24	2,59 min
164		4-(3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-piperazin-2-ona	483,18	2,49 min
165		3-[3-(Bencilamino-metil)-ciclobutil]-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	490,24	2,99 min
166		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	483,19	2,37 min
167		2-((3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-metil-amino)-etanol	458,24	2,57 min
168		1-(3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-alpirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-piperidin-4-ol	484,26	2,52 min
169		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[3-(isopropilamino-metil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	442,25	2,82 min
170		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-imadazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	470,24	2,62 min
171		N-[2-((3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-amino)-etil]-acetamida	485,24	2,72 min
172		1-(3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-piperidin-3-ol	484,24	2,49 min
173		2-((3-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil)-amino)-etanol	458,23	2,54 min

(continuación)

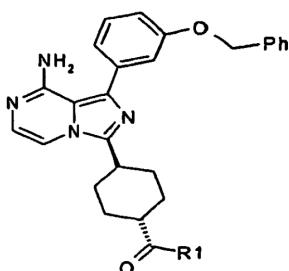
Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
174		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1ilmetil)-ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	482,98	2,49 min

Procedimiento general para acoplamientos de amida de ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico con aminas



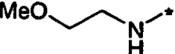
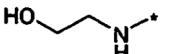
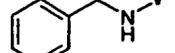
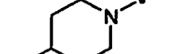
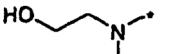
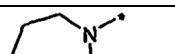
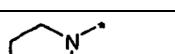
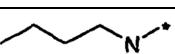
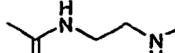
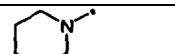
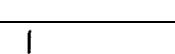
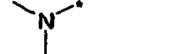
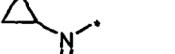
- 5 Ejemplo 175: (2-Dietilamino-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico

A una solución agitada de 2-(dimetilamino)etilamina (11,6 mg, 0,1 mmol) en MeCN (0,4ml) se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (0,1 ml, 0,4 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió una solución de ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico (22 mg, 0,05 mmol) en DMF (1 ml), seguido por una solución de EDCI-HCl (14,3 mg, 0,075 mmol), HOAt (10,2 mg, 0,075 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en DMF (0,5 ml). Se añadió DIPEA (0,087 ml, 0,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó usando HPLC dirigida a masas dando (2-dietilamino-ethyl)amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis-fórmico (10,8 mg, 40%) como un sólido blanquecino: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (s, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,47 - 7,43 (m, 3H), 7,37 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 7,15 - 7,13 (dd, 1H, J = 5,3 Hz, 2,4 Hz), 6,99 (d, 1H, 5,5 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,32 - 3,24 (m, 6H), 3,18 (t, 1H, J = 10,0 Hz), 2,38 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 2,10 (dd, 2H, J = 7,9 Hz, 2,4 Hz), 2,01 (dd, 2H, J = 6,7 Hz, 2,7 Hz), 1,89 - 1,66 (m, 4H), 1,34 (t, 6H, J = 7,4 Hz), 3H no observado (NH<sub>2</sub> & NH); CL-EM (EP+) m/z 541,01 [MH<sup>+</sup>] a Tr 2,99 min.

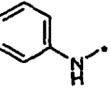
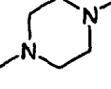
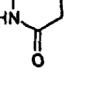
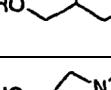
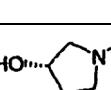
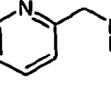
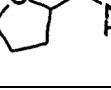
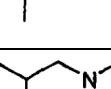
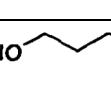
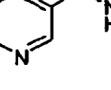
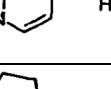
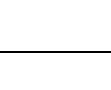


Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
175		(2-Dietilamino-ethyl)amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenyl)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	541,01	2,99 min

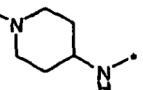
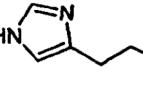
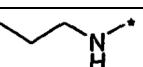
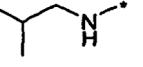
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
176		(2-Metoxi-etil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	500,22	2,94 min
177		(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	486,25	3,02 min
178		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-morpholin-4-il-metanona	512,23	3,04 min
179		Bencilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	532,26	3,36 min
180		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	526,27	2,94 min
181		(2-Hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	500,16	2,97 min
182		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-azepan-1-il-metanona	524,4	3,36 min
183		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-piperidin-1-il-metanona	510,19	3,27 min
184		Butilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	498,2	3,45 min
185		(2-Acetilamino-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	527,21	2,94 min
186		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	526,2	2,97 min
187		(2-Dimetilamino-ethyl)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	527,26	2,87 min
188		Etil-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	484,21	3,24 min
189		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il-metanona	496,22	3,09 min
190		Ciclopropilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	482,21	3,20 min

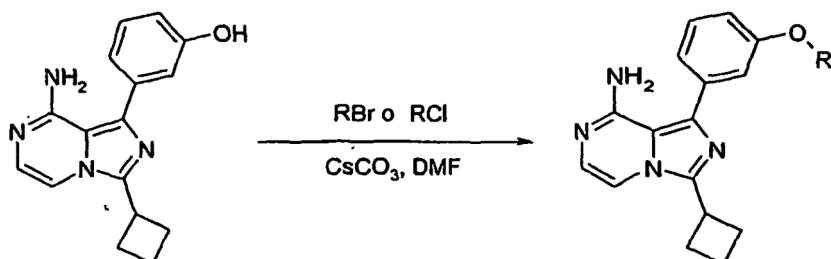
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
191		Fenilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	518,21	3,34 min
192		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	525,25	2,59 min
193		4-{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarbonil}-piperazin-2-ona	525,22	2,89 min
194		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona	539,94	3,45 min
195		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona	539,97	3,26 min
196		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	511,93	3,45 min
197		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	511,96	3,32 min
198		(Piridin-2-ilmetil)amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	533,03	2,74 min
199		(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	525,93	3,36 min
200		(3-Dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloli-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	527,02	3,20 min
201		(2-Hidroxipropil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	499,95	3,29 min
202		(3-Hidroxi-propil)amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	499,94	3,45 min
203		(Piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	532,96	3,04 min
204		(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	532,95	3,06 min
205		(2-Pirrolidin-1-il-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	539,01	2,97 min

(continuación)

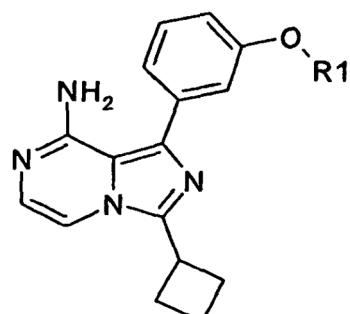
Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
206		{4-[8-Amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-azetidin-1-il-metanona	488,22	2,99 min
207		(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	539	3,17 min
208		[2-(1H-Imidazol-4-il)-ethyl]-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	535,98	3,09 min
209		Propilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	484,23	3,04 min
210		Isobutil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico	498,28	3,21 min

Procedimiento general para las alquilaciones fenólicas de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol con haluros de alquilo



##### 5 Ejemplo 211: 2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-etanol

A una solución de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (28 mg, 0,1mmol) en DMF anhídrico (1 ml) se añadió carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) seguido por una solución de 2-bromoetanol (12,5 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5ml). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se vertió sobre NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (10 ml) y solución acuosa de salmuera (3 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPLC dirigida a masas proporcionó 2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-etanol, sal del ácido fórmico (4,0 mg, 12%) como un sólido blanquecino: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD δ 8,54 (s, 1H), 7,48 -7,41 (m, 2H), 7,13 -7,09 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 6,93 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,92 (t, 2H, J = 4,9 Hz), 2,61-2,51 (m, 4H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,06-2,01 (m, 1H), 3H no observado (NH<sub>2</sub> & OH); CL-EM (EP+) m/z 325,08 [MH<sup>+</sup>] a Tr 2,39 min.

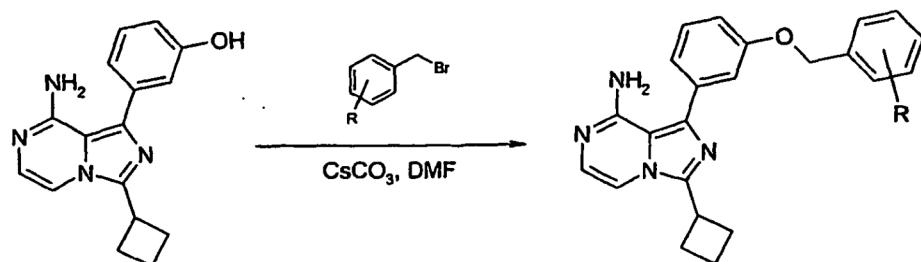


Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
211		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-etanol	325,08	2,39 min
212		3-Ciclobutil-1-(3-fenetiloxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,37	3,32 min
213		3-Ciclobutil-1-(3-isobutoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	337,31	3,01 min
214		3-Ciclobutil-1-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	408,34	2,15 min
215		3-Ciclobutil-1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	392,35	2,17 min
216		3-Ciclobutil-1-(3-cyclohexilmethoxy-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	377,35	3,22 min
217		3-Ciclobutil-1-[3-(2-imidazol-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	375,29	2,22 min
218		Éster terc-butílico del ácido [3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-acético	395,16	2,99 min
219		1-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-butan-2-ona	351,15	2,69 min
220		Éster metílico del ácido [3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-acético	353,14	2,64 min
221		3-Ciclobutil-1-(3-metoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	295,13	2,56 min
222		3-Ciclobutil-1-[3-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	349,17	3,06 min
223		3-Ciclobutil-1-[3-(2-dietilamino-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	380,2	2,15 min
224		[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-acetonitrilo	320,15	2,64 min
225		3-Ciclobutil-1-(3-cyclohexilmethoxy-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	363,17	3,24 min

(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
226		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-acetamida	338,05	2,54 min
227		3-Ciclobutil-1(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	335,15	3,01 min
228		3-Ciclobutil-1-(3-ciclopentilmetoxi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	349,11	2,97 min
229		3-Ciclobutil-1-[3-(2-metoxi-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	339,11	2,79 min
230		3-Ciclobutil-1-[3-(3-metil-butoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	351,11	3,22 min
231		3-Ciclobutil-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	378,12	2,34 min
232		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-1-morfolin-4-il-etanona	408,15	2,65 min
233		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-1-pirrolidin-1-il-etanona	392,15	2,89 min
234		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-N-propil-acetamida	380,15	2,72 min
235		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-N-metil-acetamida	352,11	2,65 min

Procedimiento general para las alquilaciones alcanólicas de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol con haluros de bencilo

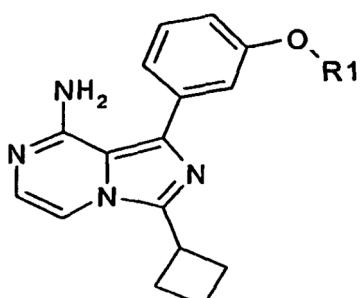


##### 5 Ejemplo 236: 3-Ciclobutil-1-[3-(3-metoxi-bencilio)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

A una solución de 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol (28mg, 0,1mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió carbonato de cesio (49 mg, 0,15 mmol) seguido por una solución de bromuro de 3-metoxibencilo (20 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió sobre

NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con agua (10 ml) y solución acuosa de salmuera (3 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío, dando 3-ciclobutil-1-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina como un sólido marrón (24,1 mg, 60%): RMN de <sup>1</sup>H (400MHz), CDCl<sub>3</sub> δ 7,42 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,35 -7,27 (m, 3H), 7,13 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 7,08 - 7,03 (m, 4H), 6,90 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,86 - 3,79 (m, 1H, oscurecido), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,11- 2,02 (m, 1H), 2H no observado (NH<sub>2</sub>); CL-EM (EP+) m/z 401,34 [NH<sup>+</sup>] a Tr 3,20 min.

5

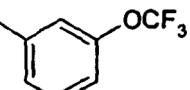
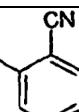
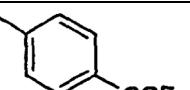
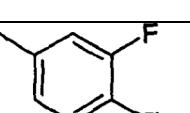
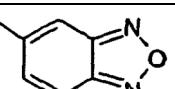
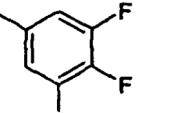
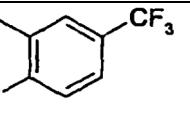
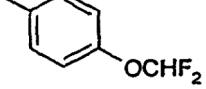
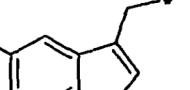
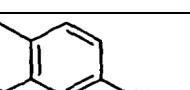
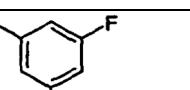


Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
236		3-Ciclobutil-1-[3-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	401,34	3,20 min
237		1-[3-(2-Cloro-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,29	3,22 min
238		1-[3-(3-Cloro-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,29	3,14 min
239		1-[3-(4-Cloro-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	405,29	3,14 min
240		3-Ciclobutil-1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	372,36	2,39 min
241		3-Ciclobutil-1-[3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	376,33	2,74 min
242		3-Ciclobutil-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	440,27	3,12 min
243		1-[3-(Bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	447,34	3,45 min

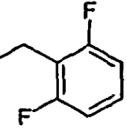
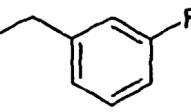
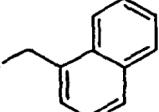
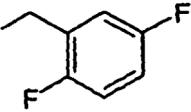
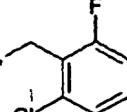
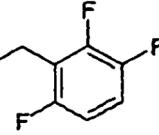
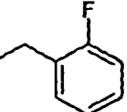
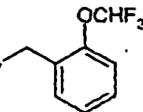
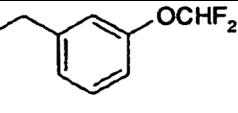
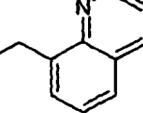
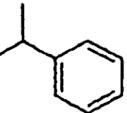
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
244		1-[3-(2-Bencenosulfonil-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	525,42	3,34 min
245		3-Ciclobutil-1-[3-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	421,31	3,42 min
246		3-Ciclobutil-1[3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	438,35	2,87 min
247		3-Ciclobutil-1-[3-(4-metil-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,36	2,90 min
248		3-Ciclobutil-1-[3-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	439,27	3,39 min
249		3-Ciclobutil-1-[3-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	439,3	3,17 min
250		1-[3-(4-terc-Butil-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	427,38	3,54 min
251		1-[3-(Bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	447,37	3,26 min
252		4-[3-(8-Amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo	396,29	3,12 min
253		3-Ciclobutil-1-[3-(2,3-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	407,29	3,07 min
254		3-Ciclobutil-1-[3-(3,5-dimetil-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	399,34	3,36 min

(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
255		3-Ciclobutil-1-[3-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	455,31	3,24 min
256		2-[3-(8-Amino-3-ciclobutyl-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo	396,31	3,14 min
257		3-Ciclobutil-1-[3-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	455,32	3,20 min
258		3-Ciclobutil-1-[3-(3,4-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	407,31	3,24 min
259		1-[3-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutyl-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	413,31	3,01 min
260		3-Ciclobutil-1-[3-(3,4,5-trifluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	425,3	3,37 min
261		3-Ciclobutil-1-[3-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	457,3	322 min
262		3-Ciclobutil-1-[3-(4-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	437,31	3,26 min
263		1-[3-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutyl-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	461,29	3,37 min
264		1-[3-(4-Cloro-2-fluoro-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutyl-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	423,27	3,36 min
265		3-Ciclobutil-1-[3-(3,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	407,27	3,09 min

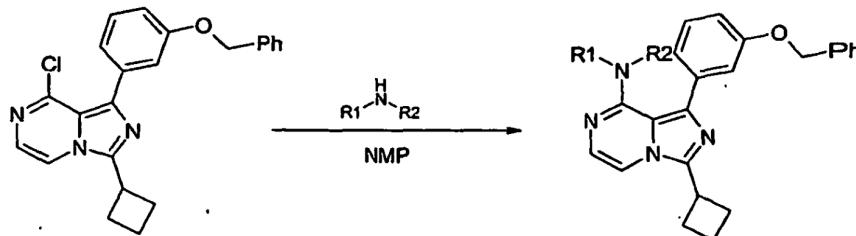
(continuación)

Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
266		3-Ciclobutil-1-[3-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	407,25	3,09 min
267		3-Ciclobutil-1-[3-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	389,34	3,27 min
268		3-Ciclobutil-1-[3-(naftalen-1-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	421,36	3,19 min
269		3-Ciclobutil-1-[3-(2,5-difluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	407,31	3,11 min
270		1-[3-(2-Cloro-6-fluoro-benciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	423,33	3,07 min
271		3-Ciclobutil-1-[3-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	425,34	3,07 min
272		3-Ciclobutil-1-[3-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	389,31	2,99 min
273		3-Ciclobutil-1-[3-(2-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	437,31	3,24 min
274		3-Ciclobutil-1-[3-(3-difluorometoxi-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	437,32	3,12 min
275		3-Ciclobutil-1-[3-(quinolin-8-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	422,26	2,95 min
276		3-Ciclobutil-1-[3-(1-fenil-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	385,33	3,04 min

(continuación)

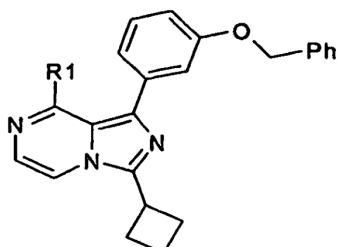
Ejemplo	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
277		Ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico	415,34	2,90 min
278		3-Ciclobutil-1-[3-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	372,18	2,49 min
279		3-Ciclobutil-1-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	390,22	2,87 min
280		3-Ciclobutil-1-[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina	452,19	3,07 min

Procedimiento general para reacciones de S<sub>N</sub>Ar de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina con aminas



##### 5 Ejemplo de referencia 281: [1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-isopropil-amina

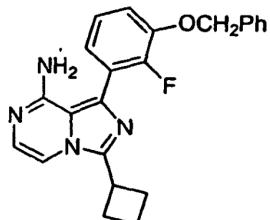
A una solución de 1-(3-benciloxi-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (30mg, 0,075mmol) en NMP (0,4 ml) se añadió isopropilamina (44 mg, 0,75 mmol). La reacción se irradió en el microondas (200W, 150 °C, 5 min.) y luego se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó hasta sequedad. La purificación por HPLC dirigida a masas proporcionó 10 [1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-isopropilamina, sal del ácido fórmico (11,0 mg, 36%) como un sólido incoloro: RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, 3H, J = 8,2 Hz), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J = 5,1 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 4H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,14 (d, 6H, J = 6,7 Hz), 1H no observado (NH); CL-EM (EP+) m/z 413,21 [MH<sup>+</sup>] a Tr 3,40 min.



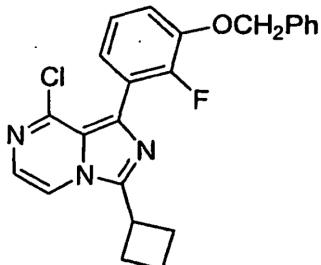
Ejemplo de refer.	R1	Nombre	MH <sup>+</sup>	Tr HPLC
281		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-isopropil-amina	413,21	3,40 min
282		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-etil-amina	399,21	3,20 min
283		Alil-[1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-amina	411,19	3,19 min
284		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-prop-2-enil-amina	409,22	3,47 min
285		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-propil-amina	413,21	3,40 min
286		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-ciclopropilmetil-amina	411,2	3,15 min
287		Bencil-[1-(3-benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-amina	461,22	3,54 min
288		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-fenil-amina	447,21	3,94 min
289		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-metil-amina	385,35	2,99 min
290		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-(2-metoxi-etyl)-amina	429,27	3,20 min
291		1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-8-morfolin-4-il-imidazo[1,5-a]pirazina	441,22	3,56 min
292		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-dietyl-amina	427,27	3,54 min
293		[1-(3-Benciloxi-fenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-il]-(2-metoxi-etyl)-amina	415,22	3,11 min

**Ejemplo 294:** 8-Amino-1-(3-Benciloxi-2-fluorofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se colocó 1-(3-benciloxi-2-fluoro-fenil)-8-cloro-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazina (500 mg, 1,2 mmol) en cloruro de metíleno en un reactor a presión de Parr, se enfrió en un baño de hielo sal y se cargó con una solución saturada de NH<sub>3</sub> en 2-propanol (10 ml). El reactor de presión se calentó a 125 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y

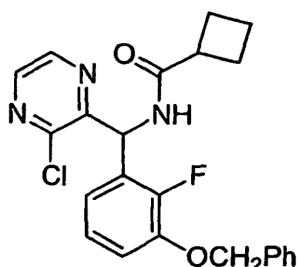
- 5 la mezcla de reacción bruta se evaporó y se trituró con cloruro de metíleno y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (70:30)] proporcionando el compuesto del epígrafe (350 mg, 75%); FAB-EM: m/z 388,9 (M + H)<sup>+</sup>.



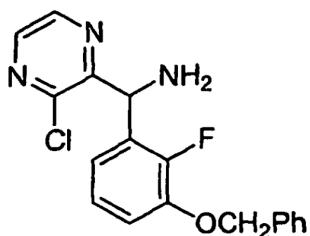
- 10 a) 1-(3-Benciloxi-2-fluorofenil)-8-cloro-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazina: Se disolvió [(3-benciloxi-2-fluoro-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico (0,850 g, 2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (6 ml) y se calentó a 55 °C durante la noche. Se eliminó a vacío el exceso de POCl<sub>3</sub>. El residuo se enfrió hasta 0 °C y se cargó con una solución saturada de NH<sub>3</sub> en 2-propanol (6 ml). La mezcla se dejó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido separado se filtró seguidamente y se lavó con cloruro de metíleno. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (615 mg, 75%). FAB-EM: m/z 408,3 (M + H)<sup>+</sup>.
- 15



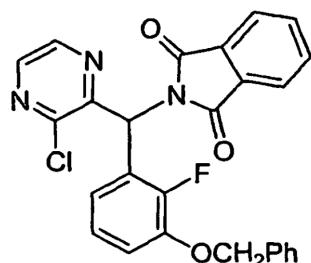
- 20 b) N-[{(3-benciloxi-2-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)metil]ciclobutilcarboxamida: A una solución de C-(3-benciloxi-2-fluoro-fenil)-C-(3-cloro-pirazin-2-il)-metilamina (1,1 g, 3,2 mmol) en cloruro de metíleno (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió en una porción cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (0,55 ml, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10%, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente dando el compuesto del epígrafe (911 mg, 67%). FAB-EM: m/z 426,3 (M + H)<sup>+</sup>.



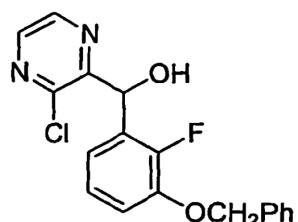
- 25 c) (3-Benciloxi-2-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)aminometano: Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 2-[(3-benciloxi-2-fluoro-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]isoindol-1,3-diona (1,63 g, 3,45 mmol) e hidrazina (0,270 ml, 8,6 mmol) en etanol (30 ml) y cloruro de metíleno (10 ml). Después de 65 h, se filtró la ftalazina-1,4-diona sólida separada, y la torta del filtro se lavó con cloruro de metíleno. El filtrado se concentró a vacío obteniendo un aceite rojo que comprendía el compuesto del epígrafe deseado, que solidificó en reposo (1,0 g, 85%).
- 30



- d) 2-[(3-Benciloxi-2-fluoro-fenil)-(3-cloro-pirazin-2-il)-metil]-isoindol-1,3-diona: En un matraz de tres bocas de 250 ml, equipado con entrada de N<sub>2</sub> y un termómetro se colocó trifenilfosfina (3,28 g, 12,5 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C y se añadió lentamente en 15 minutos DEAD (1,97 ml, 12,5 mmol) mientras se mantenía la temperatura a 0-3 °C. Se continuó agitando durante otros 30 minutos a la misma temperatura. A la solución fría se añadió una solución de (3-benciloxi-2-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il)carbinol (1,96 g, 5,685 mmol) y ftalimida (8, 1,0 g, 6,8 mmol) en THF (30 ml) a 0-5 °C durante 10 min. La temperatura se dejó elevar lentamente hasta temperatura ambiente y luego se dejó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna usando hexano:acetato de etilo (70:30) como eluyente. Se obtuvo el producto deseado puro.



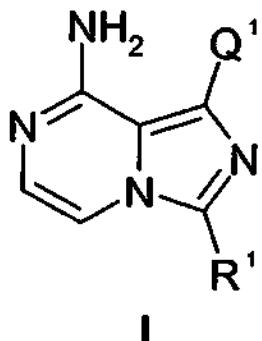
- e) (3-Benciloxi-2-fluorofenil)-(3-cloropirazin-2-il) carbinol: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con entrada de N<sub>2</sub> y un termómetro se colocó THF (28 ml). Este se enfrió hasta -40 °C y se añadió solución 2,5 M de n-BuLi en hexano (11,52 ml, 28,8 mmol) seguido por 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,84 ml, 28,8 mmol). Se dejó ascender la temperatura de la mezcla hasta 0 °C y se continuó agitando a -5 a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió entonces hasta -70 °C, y se añadió lentamente durante 15 minutos la cloropirazina (1,28 ml, 14,4 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió entonces a -70 °C una solución de 3-benciloxi-2-fluorobenzaldehído (3,04 g, 13,2 mmol) en THF (7 ml) y se continuó agitando a -70 a -60 °C durante 2 h. A continuación se dejó elevar la temperatura hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 2N (6 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó entonces en un evaporador rotatorio para eliminar la mayor parte del THF. Se añadió al residuo acetato de etilo (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (10 ml), finalmente con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto obtenido fue de 4,4 g. La reacción anterior se repitió cuatro veces y los productos se reunieron. Esto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo: hexano (30:70) y se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,8 g, 21 %).



- f) 3-Benciloxi-2-fluorobenzaldehído: Se añadió 3-hidroxi-2-fluorobenzaldehído {divulgado por Kirk et. al., J. Med. Chem. 1986, 29, 1982} (15 g, 107 mmol) a una solución acuosa de NaOH {(5,14 g, 128 mmol en agua (50 ml)} y la mezcla se agitó durante 5 min para efectuar la disolución completa. A esta se añadió una solución de bromuro de bencilo (16,46 g, 96,3 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0,5 g, 1,35 mmol) y se continuó agitando intensamente durante la noche. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa al 5% de NaOH (2 x 25 ml) seguido por agua (50 ml) y finalmente con salmuera (20 ml). Esta solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El sólido amarillo claro bruto resultante se cristalizó en ciclohexano (150 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe (16,5 g, 75%); p.f. 88-89 °C.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula I:

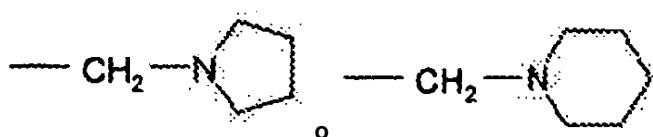


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

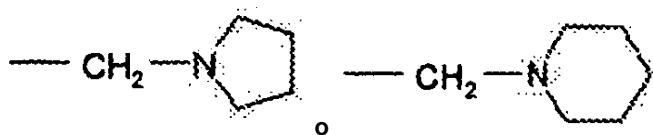
- 5     Q<sup>1</sup> es arilo<sup>1</sup>, que está opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes;
- R<sup>1</sup> es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes;
- G<sup>1</sup> es halo, -OR<sup>2</sup>, o -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>;
- 10    G<sup>41</sup> es halo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>2</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(R<sup>3a</sup>)<sub>1</sub>, -CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>2</sup>(C=O)R<sup>3</sup>, -S(C=O)OR<sup>2</sup>, alquilo C<sub>0-10</sub> o alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquenilo C<sub>2-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más halo, -OR<sup>222</sup>, -NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>1</sub>a, -C(O)R<sup>222</sup> o S(O)<sub>j1a</sub>R<sup>222</sup>; aril-alquilo C<sub>0-10</sub>; o hetaryl-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- G<sup>11</sup> es halo, -OR<sup>21</sup>, -NR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>(R<sup>3a1</sup>)<sub>4</sub>, -C(O)R<sup>21</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, -CONR<sup>21</sup>R<sup>31</sup>, alquilo C<sub>0-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>-alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más -OR<sup>2221</sup>, -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>4</sub>a, -CONR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup> o NR<sup>2221</sup>(C=O)R<sup>3331</sup> independientes; o aril-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- 15    R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>222</sup>, R<sup>333</sup>, R<sup>333a</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>3a1</sup>, R<sup>2221</sup>, R<sup>3331</sup> y R<sup>333a1</sup> son cada uno iguales a alquilo C<sub>0-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, aril-alquilo C<sub>0-10</sub> o hetaryl-alquilo C<sub>0-10</sub>; o en el caso de NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(R<sup>3a</sup>)<sub>1</sub> o NR<sup>222</sup>R<sup>333</sup>(R<sup>333a</sup>)<sub>1</sub>a o -NR<sup>2221</sup>R<sup>3331</sup>(R<sup>333a1</sup>)<sub>4</sub>a o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>222</sup> y R<sup>333</sup> o R<sup>2221</sup> y R<sup>3331</sup> se pueden tomar conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado, anillo insaturado, anillo saturado heterocíclico o anillo insaturado heterocíclico de 3-10 miembros, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>111</sup>;
- 20    X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> son cada uno independientemente -O- o -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;
- R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son alquilo C<sub>0-10</sub>;
- G<sup>111</sup> es alquilo C<sub>0-10</sub> o heterociclico-alquilo C<sub>0-10</sub>, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, -OR<sup>77</sup> o -NR<sup>77</sup>R<sup>87</sup> independientes; o aril-alquilo C<sub>0-10</sub>; o hetaryl-alquilo C<sub>0-10</sub>;
- 25    R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup>;
- R<sup>77</sup> es cada uno independientemente alquilo C<sub>0-10</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes hidroxi; y
- n, m, j1, j1a son cada uno independientemente iguales a 0, 1 ó 2;
- 30    en el que alquilo es grupos alquilo de cadena lineal o ramificada seleccionados del grupos que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, isoocitilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo y eicosilo;
- cicloalquilo es una estructura de anillo alifático,
- arilo es fenilo o naftilo; arilo<sup>1</sup> es fenilo;
- 35    aralquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con una porción arilo que forma una porción puente del resto arilo-alquilo;

heterociclico es un anillo saturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre o un sistema de anillos bicíclicos que contiene hasta 10 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre en el que el anillo que contiene el heteroátomo es saturado; y

- 5      hetroarilo es un anillo insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre o un sistema de anillos insaturados bicíclicos que contiene hasta 10 átomos que incluyen un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre.
- 10     2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q<sup>1</sup> está sustituido por dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que X<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> es cada uno independientemente -O- o -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, y en el que n y m son iguales a 1.
- 15     3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 20     4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes C<sup>11</sup> independientes.
- 25     5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> es heterociclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 30     6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es arilo o aralquilo, cualquiera de ellos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 35     7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sup>1</sup> es arilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 40     8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3-(O-), m = 1 e Y<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>-), y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes.
- 45     9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 4-(O-), m = 1 e Y<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>-), y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes.
- 50     10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3-(O-), m = 0 y R<sup>4</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes.
- 55     11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q<sup>1</sup> es fenilo sustituido con dicho de uno a cinco sustituyentes G<sup>1</sup> independientes en los que al menos uno de dichos sustituyentes G<sup>1</sup> es -(X<sup>1</sup>)<sub>n</sub>-(Y<sup>1</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>4</sup>, y en el que n = 1 y X<sup>1</sup> es 3-(O-), m = 0 y R<sup>4</sup> es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>41</sup> independientes.
- 60     12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que R<sup>1</sup> es arilo, cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 65     13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 70     14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 75     15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup> es arilo, cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 80     16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo o heterociclico, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 85     17. El compuesto de las reivindicaciones 14 ó 16, en el que R<sup>1</sup> es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes G<sup>11</sup> independientes.
- 90     18. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con G<sup>41</sup>.
- 95     19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es *cis*- o *trans*-ciclobutilo sustituido en la posición 3 con G<sup>11</sup> en el que G<sup>11</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CO)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CO)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe, -CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,



20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es *cis*- o *trans*-ciclohexilo sustituido en la posición 4 con G<sup>11</sup> en el que G<sup>11</sup> es -OH, -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CO)NHCH<sub>3</sub>, -NH(CO)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH(CO)NHMe, -CH<sub>2</sub>NH(CO)OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>3</sub>,



5

21. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

[1-(3-bencilogifenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina],

1-(3-bencilogifenil)-3-fenil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

3-bencil-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

10 1-(3-bencilogifenil)-3-naftalen-1-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-bencilogifenil)-3-naftalen-2-il-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-bencilogifenil)-3-ciclopentil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-bencilogifenil)-3-ciclohexil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-bencilogifenil)-3-cicloheptil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

15 1-(3-bencilogifenil)-3-(tetrahidrofuran-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

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

1-(3-bencilogifenil)-3-(1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

amida del ácido *cis*-4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,

amida del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,

20 *cis*-{4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-metanol,

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

*cis*-2-{4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-isoindol-1,3-diona,

*trans*-2-{4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-isoindol-1,3-diona,

*cis*-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

25 *trans*-3-(4-aminometil-ciclohexil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

*cis*-N-(4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-acetamida o

*trans*-N-(4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-acetamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

30 *trans*-N-(4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-acetamida,

1-bifenil-3-il-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(3-bromofenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

1-(4'-t-butilbifenil-3-il)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

3-ciclobutil-1-(4'-metilbifenil-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 3-ciclobutil-1-(4'-metoxibifenil-3-il)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 1-(3-bencilogifenil)-3-ciclopentilmelimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 1-(3-bencilogifenil)-3-ciclohexilmelimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 5 1-(3-bencilogifenil)-3-trifluorometilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida,  
 3-ciclobutil-1-fenilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 (*trans*-3-(4-azetidin-1-ilmetil-ciclohexil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*trans*-1-(3-bencilogifenil)-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina),  
 10 éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-4-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 ácido (*trans*-4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 metilamida del ácido (*trans*-4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 etilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
*trans*-1-(3-bencilogifenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina),  
 15 *cis*-1-(3-bencilogifenil)-3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*trans*-3-(3-azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*cis*-3-(3-azetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 éster 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmétilico del ácido toluen-4-sulfónico,  
 {3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}metanol,  
 20 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-metil-ciclobutanol,  
 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-etil-ciclobutanol,  
 1-alil-3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanol,  
 1-(3-bencilogifenil)-3-*terc*-butilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*cis*-1-[3-(bencilogifenil)-3-[3-(dimetilamino)ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-amina,  
 25 3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenol,  
 3-ciclobutil-1-[3-(4-fluorobencilogifenil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 éster metílico del ácido *trans*-4-[8-amino-1-(3-hidroxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-benzamida,  
 {3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-fenil}metanol,  
 30 3-(3-aminometilfenil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 2-[3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-bencil]-isoindol-1,3-diona,  
 éster metílico del ácido 4-[8-amino-1-[3-(2,6-difluorobencilogifenil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 ácido 4-[8-amino-1-[3-(2,6-difluorobencilogifenil)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,  
 35 *cis*-3-(3-dimetilaminometilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*cis*-3-(3-acetidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
*cis*-3-(3-pirrolidin-1-ilmetilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

- cis-3-(3-azidometilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 cis-3-(3-aminometilciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 amida del ácido cis-3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutano-carboxílico,  
 amida del ácido trans-3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutanocarboxílico,
- 5 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroximetil-ciclobutanol,  
 éster 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido cis-toluen-4-sulfónico,  
 éster 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-hidroxi-ciclobutilmetílico del ácido trans-toluen-4-sulfónico,
- 10 trans-3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-azetidin-1-ilmetil-ciclobutanol,  
 cis-3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-1-azetidin-1-ilmetil-ciclobutanol,  
 1-[3-(4-terc-butoxibencilogi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo,  
 3-ciclobutil-1-[3-(2-nitrobencilogi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  

15 1-[3-(2-bromobencilogi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 1-[3-(3-aminometilbencilogi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 éster metílico del ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico,  
 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzamida,  
 {3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-metanol,

20 2-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-bencil}-isoindol-1,3-diona,  
 ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzoico,  
 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzamida,  
 1-(3-bencilogifenil)-3-(3-metoximetilen-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutanocarbaldehído,  

25 cis-1-(3-bencilogifenil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 trans-1-(3-bencilogifenil)-3-(4-metoxi-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 ({3-[8-amino-1-(3-bencilogi-fenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutil}oxi)acetato de cis-terc-butilo,  
 cis-2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}etanol,  
 éster 2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}etílico del ácido cis-toluen-4-sulfónico,

30 cis-1-(3-bencilogifenil)-3-[3-(2-dimetilaminoetoxi)-ciclobutil]imidazo[1,5-a]pirazin-8-il amina,  
 ácido cis-2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}acético,  
 cis-2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}-N-metilacetamida,  
 cis-2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]ciclobutoxi}acetamida,  
 1-(3-bencilogi-4-metoxifenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  

35 1-(3-bencilogi-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 1-(3-bencilogi-4-isopropoxifenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,  
 1-(3-bencilogi-4-etoxifenil)-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,

4-(8-amino-3-ciclobutilimidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-2-benciloxifenol,

amida del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluorobenciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico,

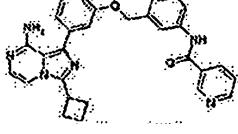
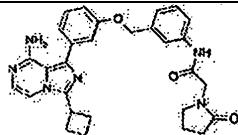
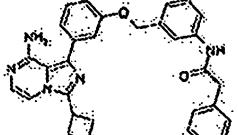
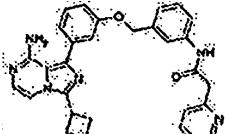
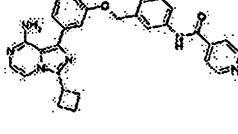
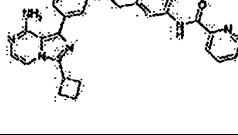
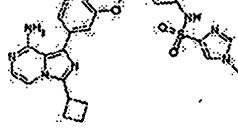
metilamida del ácido 4-{8-amino-1-[3-(2,6-difluorobenciloxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il}-ciclohexanocarboxílico o

- 5 N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-acetamida,  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Estructura	Nombre
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-benzamida
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-butiramida
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-hidroxi-propionamida
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-morfolin-4-il-acetamida
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-2-metoxi-propionamida,
	{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico
	{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico
	N-{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-metanosulfonamida

(continuación)

Estructura	Nombre
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-nicotinamida
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-acetamida
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-piridin-4-il-acetamida
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-piridin-2-il-acetamida
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-bencenosulfonamida
	N-[3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-isonicotinamida
	{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico
	{3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

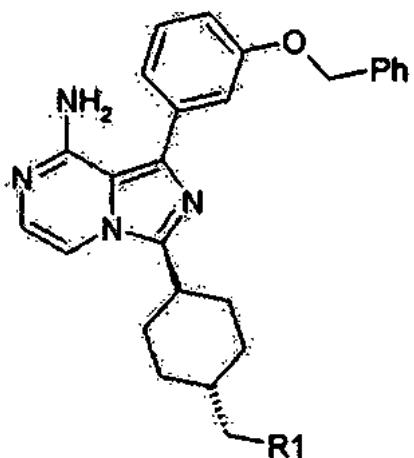
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

24. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Estructura	Nombre
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-benzamida
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-morfolin-4-il-acetamida
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-metoxi-propionamida
	{2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil}-amida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-hidroxipropionamida
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-nicotinamida
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-2-piridin-2-il-acetamida
	N-[2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-fenil]-isonicotinamida

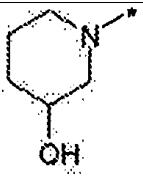
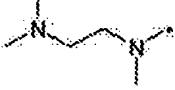
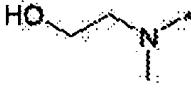
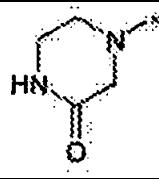
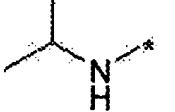
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



R1	Nombre
	1-(3-bencioxifenil)-3-(4-fenilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,
	1-(3-bencioxifenil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencioxifenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencioxifenil)-3-(4-dietilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-piperidin-4-ol
	3-(4-azepan-1-ilmetil-ciclohexil)-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

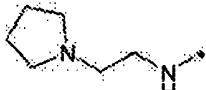
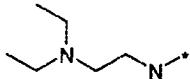
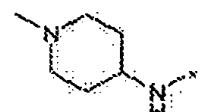
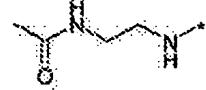
(continuación)

R1	Nombre
	1-(3-benciloxi-fenil)-3-{4-[(etilmethylamino)-metil]-ciclohexil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-piperidin-3-ol,
	N-(4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina
	2-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-metil-amino)-etanol
	1-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmetyl}-piperazin-2-ona
	1-(3-benciloxifenil)-3-[4-(2,5-dihidropirrol-1-ilmetil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-benciloxifenil)-3-(4-propilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-[4-(bencilaminometil)-ciclohexil]-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-benciloxifenil)-3-[4-(isopropilamino-metil)-ciclohexil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-benciloxifenil)-3-(4-butilaminometil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

(continuación)

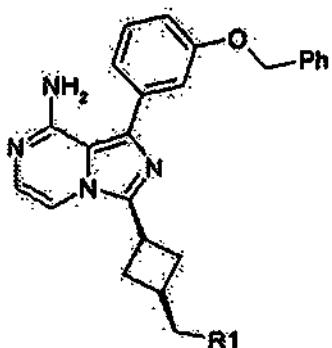
R1	Nombre
	N-(4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
	2-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-amino)-etanol
	(1-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-piperidin-3-il)-metanol
	(1-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-piperidin-4-il)-metanol
	1-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-pirrolidin-3-ol,
	1-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-pirrolidin-3-ol
	1-(3-bencioxifenil)-3-{[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilmethyl-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	N-(4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl)-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina
	1-{(4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-amino)-propan-2-ol
	3-{(4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-amino)-propan-1-ol
	1-(3-bencioxifenil)-3-{[(pyridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-ciclohexilmethyl-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

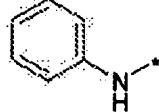
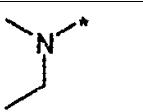
(continuación)

R1	Nombre
	1-(3-bencioxifenil)-3-(4-[(2-pirolidin-1-il-ethylamino)-metil]-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	N-(4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl)-N',N'-dietil-etano-1,2-diamina
	1-(3-bencioxifenil)-3-{4-[(1-metil-piperidin-4-ilamino)-metil]-ciclohexil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	N-[2-{4-[8-amino-1-(3-bencioxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexilmethyl}-amino)-ethyl]-acetamida
	1-(3-bencioxifenil)-3-(4-piperidin-1-ilmetil-ciclohexil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en las que \* es el punto de unión.

26. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

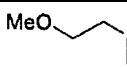
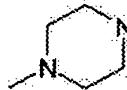


R1	Nombre
	1-(3-bencioxifenil)-3-(3-fenilaminometil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencioxifenil)-3-{3-[(etilmethylamino)-metil]-ciclobutil}-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

(continuación)

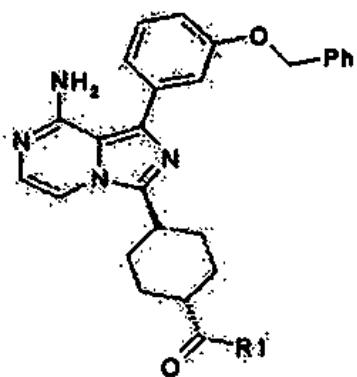
R1	Nombre
	1-(3-bencilogifenil)-3-[3-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-(3-piperidin-1-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-(3-butylaminometil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-[3-(2,5-dihidropirrol-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-(3-azepan-1-ilmetil-ciclobutil)-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-(3-propilaminometil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	4-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmethyl}-piperazin-2-onamethyl
	3-[3-(bencilamino-metil)-ciclobutil]-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	2-{(3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmethyl)-metil-amino}-etanol
	1-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmethyl}-piperidin-4-ol
	1-(3-bencilogifenil)-3-[3-(isopropilamino-metil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-(3-bencilogifenil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-ciclobutil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	N-[2-{3-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmethyl}-amino]-etil-acetamida

(continuación)

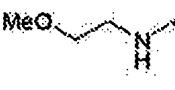
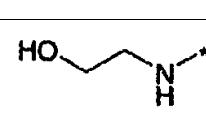
R1	Nombre
	1-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil}-piperidin-3-ol
	2-{3-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclobutilmetil}-amino)-etanol
	1-(3-benciloxifenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclobutil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que \* es el punto de unión.

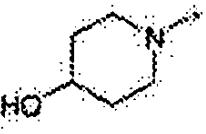
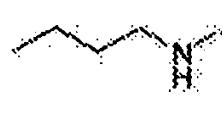
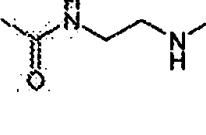
27. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



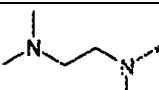
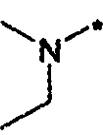
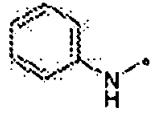
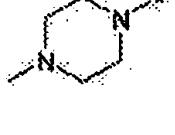
5

R1	Nombre
	(2-dietilamino-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(2-metoxi-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(2-hidroxi-ethyl)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico

(continuación)

R1	Nombre
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-morfolin-4-il-metanona
	bencilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico,
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona
	(2-hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-azepan-1-il-metanona
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-piperidin-1-il-metanona
	butilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(2-acetilamino-etyl)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico

(continuación)

R1	Nombre
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona
	(2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	etil-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il-metanona
	ciclopropilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	fenilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona
	4-{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarbonil}-piperazin-2-ona
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona

(continuación)

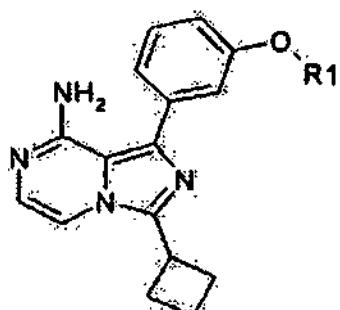
R1	Nombre
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona
	{4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona
	(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(2-hidroxi-propil)-metil-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(3-hidroxi-propil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-benciloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico

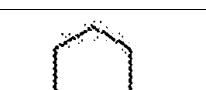
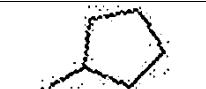
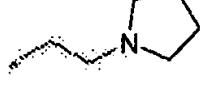
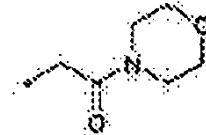
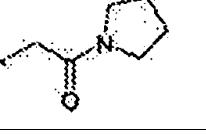
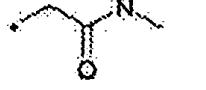
(continuación)

R1	Nombre
	(piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(2-pirrolidin-1-iletil)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	{4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexil}-azetidin-1-il-metanona
	(1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	(1H-imidazol-4-il)-amida del ácido 4-[8-amino-4-(3-bencilogifenil)-imidazo[0,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	propilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico
	isobutilamida del ácido 4-[8-amino-1-(3-bencilogifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-3-il]-ciclohexanocarboxílico

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en las que \* es el punto de unión.

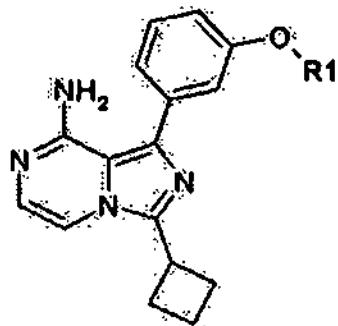
28. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-(3-fenetiloxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-piperidin-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-(3-ciclohexilmethoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-imidazol-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-(3-ciclohexilmethoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-(3-ciclopropilmethoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-(3-ciclopentilmethoxifenil)-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxy)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-1-morfolin-4-il-etanona
	2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-1-pirrolidin-1-il-etanona
	2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxi]-N-metil-acetamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en las que \* es el punto de unión.

29. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

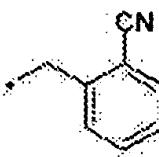
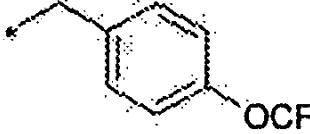
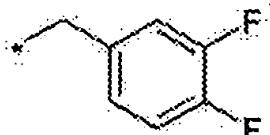
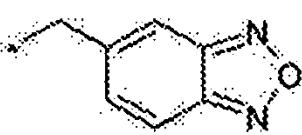
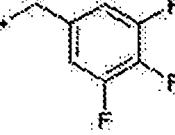
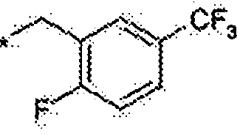
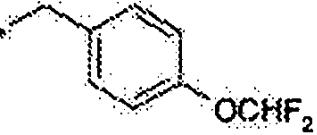
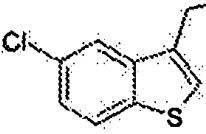
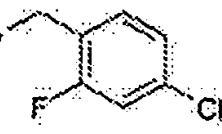


R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-[3-(3-metoxibencíloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(2-clorobencíloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(3-clorobencíloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(4-clorobencíloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(2-bencenosulfonilbencíloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

(continuación)

R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-[3-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-benciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(4-metilbenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2,6-diclorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3-trifluorometilbenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(4-terc-butilbenciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(bifenil-2-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	4-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo
	3-ciclobutil-1-[3-(2,3-difluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina,
	3-ciclobutil-1-[3-(3,5-dimetilbenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

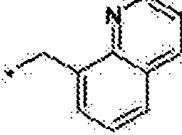
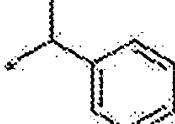
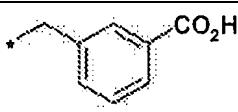
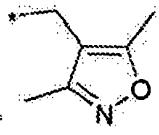
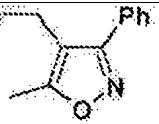
(continuación)

R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-[3-(3-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	2-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoximetil]-benzonitrilo
	3-ciclobutil-1-[3-(4-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3,4-difluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3,4,5-trifluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometilbenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(4-difluorometoxibenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(5-clorobeno[b]tiofen-3-ilmetoxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

(continuación)

R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-[3-(3,5-difluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2,6-difluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3-fluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(naftalen-1-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2,5-difluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	1-[3-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)-fenil]-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2,3,6-trifluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-fluorobenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(2-defluorometoxibenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3-defluorometoxibenciloxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

(continuación)

R1	Nombre
	3-ciclobutil-1-[3-(quinolin-8-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(1-feniletoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	ácido 3-[3-(8-amino-3-ciclobutil-imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-fenoxy]benzoico
	3-ciclobutil-1-[3-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina
	3-ciclobutil-1-[3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetoxi)-fenil]-imidazo[1,5-a]pirazin-8-ilamina

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en las que \* es el punto de unión.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento de una o más de úlceras, enfermedad de Lyme, sepsis o infección por Herpes simplex, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos o toxoplasmosis, enfermedad de von Hippel-Lindau, penfigoide ampolloso, psoriasis, enfermedad de Paget, enfermedad de riñón poliquística, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, exudados, ascitis, derrame pleural, edema pulmonar, edema cerebral o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia o isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, menometrorragia o endometriosis, inflamación crónica, lupus sistémico, glomerulonefritis, sinovitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, artritis reumatoide y artrosis, esclerosis múltiple, o rechazo de injerto, anemia drepanocítica, una afección ocular, una afección cardiovascular, síndrome de Crow-Fukase (POEMS) o una afección diabética, cáncer o un trastorno hiperproliferativo.
- 5      31. El compuesto de la reivindicación 30, en el que la úlcera o úlceras están provocadas por una infección bacteriana o fúngica; o la úlcera o úlceras son úlceras de Mooren; o la úlcera o úlceras son un síntoma de colitis ulcerosa.
- 10     32. El compuesto de la reivindicación 30, en el que la afección ocular es edema ocular o macular, enfermedad neovascular ocular, seleritis, queratonomía radial, uveítis, vitritis, miopía, fosas ópticas, desprendimiento de retina crónico, complicaciones de tratamiento post-láser, conjuntivitis, enfermedad de Stargardt, enfermedad de Eales, retinopatía o degeneración macular.
- 15     33. El compuesto de la reivindicación 30, en el que la afección cardiovascular es aterosclerosis, restenosis, daño por isquemia/reperfusión, oclusión vascular, malformación venosa o enfermedad obstructiva carotídea.
- 20     34. El compuesto de la reivindicación 30, en el que la afección diabética es glaucoma de diabetes mellitus insulin-

dependiente, retinopatía diabética o microangiopatía.

35. El compuesto de la reivindicación 30, en el que el cáncer es un tumor sólido, un sarcoma, fibrosarcoma, osteoma, melanoma, retinoblastoma, un rabdomiosarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, teratocarcinoma, una neoplasia maligna hematopoyética o ascitis maligna.

5 36. El compuesto de la reivindicación 35, en el que el cáncer es sarcoma de Kaposi, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma o leucemia.

37. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de úlceras, enfermedad de Lyme, sepsis o infección por Herpes simplex, Herpes Zoster, virus de inmunodeficiencia humana, parapoxvirus, protozoos o toxoplasmosis, enfermedad de von Hippel-Lindau, penfigoide ampolloso, psoriasis, enfermedad de Paget, enfermedad de riñón poliquística, fibrosis, sarcoidosis, cirrosis, tiroiditis, síndrome de hiperviscosidad, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, enfermedad pulmonar oclusiva crónica, asma, exudados, ascitis, derrame pleural, edema pulmonar, edema cerebral o edema después de quemaduras, traumatismo, radiación, apoplejía, hipoxia o isquemia, síndrome de hiperestimulación ovárica, preeclampsia, menometrorragia, endometriosis, inflamación crónica, lupus sistémico, glomerulonefritis, sinovitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, artritis reumatoide y artrosis, esclerosis múltiple, o rechazo de injerto, anemia drepanocítica, una afección ocular, una afección cardiovascular, síndrome de Crow-Fukase (POEMS) o una afección diabética, cáncer o un trastorno hiperproliferativo.

20 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

39. Una composición de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende adicionalmente un agente antineoplásico, antitumoral, antiangiogénico o quimioterapéutico.

25 40. Una composición de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende adicionalmente un agente terapéutico de cáncer citotóxico.

41. Una composición de acuerdo con la reivindicación 38, que comprende adicionalmente un agente terapéutico de cáncer que inhibe la angiogénesis.